



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**AVANCES EN TERAPIAS CONTRA LA
OBESIDAD: NUEVOS FÁRMACOS Y DIANAS
FARMACOLÓGICAS**

Autor: ROSARIO GARCÍA VALLEJO

Tutor: FRANCISCA GÓMEZ OLIVER

Convocatoria: JUNIO 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3-7
2.1. ¿Qué es la obesidad?	
2.2. Historia breve de la farmacoterapia contra la obesidad	
2.3. La obesidad como desequilibrio energético sostenido durante varios años: Regulación de la ingesta	
2.4. Tratamiento, a quién y por qué	
3. OBJETIVOS.....	7
4. METODOLOGÍA.....	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7-18
5.1. Fármacos aprobados	
5.2. Tejido adiposo marrón	
5.3. Sistemas de la regulación glucídica	
5.4. Antidiabéticos orales	
5.5. Inhibidores enzimáticos y metabolismo lipídico	
5.6. Agonistas de los receptores de leptina	
5.7. Sistema nervioso central	
5.8. Péptido liberador de prolactina	
5.9. Transcripción génica	
5.10. Canales iónicos	
6. CONCLUSIONES.....	18
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19-20

1. RESUMEN

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. ⁽¹⁾ El componente clave de la epidemia de la obesidad es la desregulación a largo plazo del equilibrio energético, es decir, un aumento de la ingesta de energía y/o un menor gasto de ésta. ⁽²⁾

Los tratamientos para la obesidad han mejorado en los últimos años, promoviendo una mayor pérdida de peso en pacientes que siguen una dieta correcta, hacen actividad física y tienen una buena educación nutricional. ⁽³⁾ Actualmente se han descubierto nuevas dianas y tratamientos para evitar esta enfermedad tan prevalente debido a una mejor comprensión de la homeostasis energética. En definitiva, la reducción de peso se puede lograr farmacológicamente reduciendo el apetito, aumentando el gasto de energía, o ambos. ⁽⁴⁾

En este trabajo nos centraremos en las nuevas posibles vías de tratamiento, tales como la activación metabólica del tejido adiposo marrón (TAM), sistemas implicados en la regulación de glucosa, antidiabéticos orales que tienen efecto positivo en la obesidad, fármacos que actúan sobre sustancias del sistema nervioso central (SNC), canales iónicos y trasplante de microbiota, entre otras. Dentro de cada grupo veremos fármacos, péptidos o sustancias que están en desarrollo preclínico y clínico comprobándose aún su eficacia o que ya están comercializados. Lo que sabemos es que es un campo de investigación creciente, con muchas dianas por descubrir, ya que es una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad actual.

Palabras clave: Tratamiento, obesidad, medicamento, farmacoterapia, multifactorial

1. ABSTRACT

Obesity and overweight are defined as an abnormal or excessive accumulation of fat that can be harmful to health. ⁽¹⁾ The main component of obesity is the long-term deregulation of the energy balance, that means an increase in energy intake and / or a lower expenditure of it. ⁽²⁾

In recent years, obesity treatment has improved promoting greater weight loss in patients who follow a correct diet, do exercise and have a good nutritional activity. ⁽³⁾ Currently, we have discovered new targets and treatments to avoid this common disease as a result of a better understanding of energy homeostasis. Definitively, weight reduction could be obtained pharmacologically decreasing appetite, increasing energy expense, or both of them. ⁽⁴⁾

In the next pages, we will focus on the new treatment pathways, such as the metabolic activation of brown adipose tissue, the systems involved in the regulation of glucose, oral antidiabetic drugs that have positive effect on obesity, drugs that act on the substances of the central nervous system, ion channels and microbiota transplantation, among others. Within each group we will see drugs, peptides or substances that are in pre-clinical and clinical trials still proving their effectiveness or that are already commercialized. What we know is that it is a growing research field, with many targets to discover because it is a very prevalent disease in our current society.

Key words: Treatment, obesity, drugs, pharmacotherapy, multifactorial

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ¿Qué es la obesidad?

La obesidad es considerada una epidemia, junto con el sobrepeso. Presentan un gran desafío para la prevención de enfermedades crónicas y la salud en todo el mundo. A causa de diversos factores tales como la industrialización, el transporte mecanizado, la urbanización, el estilo de vida cada vez más sedentario y una transición nutricional a alimentos procesados y dietas ricas en calorías durante los últimos 30 años, la prevalencia ha aumentado en los ciudadanos de todo el mundo. La obesidad es compleja, multifactorial, con orígenes genéticos, conductuales, socioeconómicos y ambientales, además de aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad. ⁽⁵⁾

En particular, la obesidad infantil consiste en uno de los desafíos de salud pública más graves del siglo XXI. El problema es global y afecta de manera constante a muchos países de ingresos bajos y medianos, especialmente en entornos urbanos. La prevalencia ha aumentado a un ritmo alarmante. En 2016 el número de niños con sobrepeso en todo el mundo menores de cinco años se estimó en más de 41 millones. Casi la mitad de todos los niños con sobrepeso menores de 5 años vivían en Asia y una cuarta parte vivía en África. Es probable que los niños con sobrepeso y obesos permanezcan obesos en la edad adulta y más propensos a desarrollar enfermedades no transmisibles como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares a una edad más temprana. La prevención de la obesidad infantil debe ser un aspecto importante a estudiar a nivel global. ⁽⁶⁾

Es considerada por algunos como una *enfermedad en sí misma*. En numerosas publicaciones la describen como una enfermedad crónica, metabólica, multifactorial y compleja. En otras como *resultado o síntoma de otras patologías* subyacentes, es decir, que aparece como consecuencia de tener otras enfermedades, como puede ser el hipotiroidismo o la resistencia a la insulina. Hay otros autores que la consideran un *factor de riesgo* para múltiples patologías como pueden ser la diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, aterosclerosis, demencia, enfermedad renal, cáncer, enfermedad respiratoria y artritis ^(3,4). Lo que no se acepta como un hecho es que supone un problema de salud que ha alcanzado el calificativo de epidemia. En 2016, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas. Desde 1975, la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo, ha ido incrementándose año tras año. Si no se toman medidas inmediatas, millones de personas sufrirán múltiples trastornos de salud graves. La obesidad es una condición compleja, con serias dimensiones sociales y psicológicas, que afecta a prácticamente todas las edades y grupos socioeconómicos y amenaza con abrumar tanto a los países desarrollados como a los países en desarrollo. ⁽¹⁾

Con excepción de casos de origen genético u endocrino claramente diagnosticados, en la mayoría de casos la obesidad es el resultado de un desequilibrio energético sostenido durante varios años. En los casos en los que la obesidad tiene un origen genético, la presencia en la misma familia de uno o varios miembros con obesidad severa ha sugerido la probable implicación de factores genéticos en la aparición de esta condición a una edad temprana, una implicación que ya ha sido verificada por diferentes estudios. ⁽⁷⁾

Hay distintos métodos para saber en qué nivel de obesidad se encuentra una persona. Por un lado, se mira el índice de masa corporal (IMC) que es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Aquellos individuos con un IMC superior a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ se clasifican como obesos ⁽¹⁾. Pero además para diagnosticar la obesidad nos podemos fijar en el índice cintura-talla. La circunferencia de la cintura a nivel umbilical (colocando la cinta métrica justo por encima del ombligo) es una medida sencilla que se correlaciona bien con la grasa abdominal y, por ello, es un parámetro que se ha considerado predictor del riesgo de padecer cualquier tipo de

enfermedad cardiovascular. En concreto se estima que están en riesgo aquellos varones que posean una cintura superior a 102 cm (talla 52 de pantalón) y las mujeres con más de 88 cm (a partir de la talla 46).⁽⁸⁾

Factores ambientales, mala alimentación, escasa actividad física, o predisposición genética ayudan a que se desarrolle esta enfermedad. Como podemos ver en estas gráficas, a mayor IMC, más riesgo relativo de mortalidad por las distintas complicaciones que pueden producirse a causa de la obesidad.

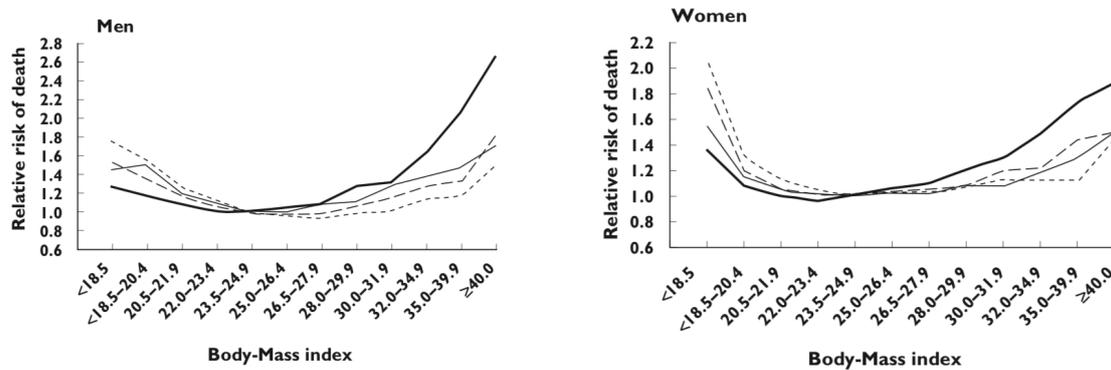


Figura 1: Riesgo relativo de muerte en función del IMC.⁽²⁾

2.2. Historia breve de la farmacoterapia contra la obesidad⁽⁴⁾

A finales de la década de 2000, solo un agente (orlistat) fue aprobado para uso a largo plazo en América del Norte y Europa. Esto no quería decir que había dificultad para producir medicamentos que disminuyeran el peso, sino preocupaciones sobre la seguridad, que, en muchos casos, salían a la luz solo después de que los medicamentos se comercializaran.

En la primera mitad del siglo pasado, las "píldoras de dieta" populares, como la tiroxina y el desacoplador de la cadena respiratoria 2,4-dinitrofenol, fueron efectivas para producir pérdida de peso, pero expusieron a los usuarios a tirotoxicosis e hipertermia potencialmente mortal, respectivamente. Posteriormente, los agentes anoréxicos imitadores de anfetaminas, como la desoxefredina y la dietilpropiónico, que mejoran la estimulación noradrenérgica y dopaminérgica de las neuronas pro-opiomelanonocortinérgicas (POMC) anorexogénicas, tuvieron varios años de popularidad antes de darse cuenta de que producían adicción y por tanto sólo se permitió el uso a corto plazo. Sin embargo, en 1992, un estudio bien publicitado demostró buenos resultados del uso combinado de dos de los medicamentos más antiguos, la fentermina y la fenfluramina. En 1997 surgieron informes de anomalías valvulares en pacientes jóvenes que tomaban estos agentes, por tanto se retiraron.

Poco después, la FDA aprobó la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina con una acción antidepresiva leve, pero con un poderoso efecto anoréxico. El uso de sibutramina se canceló en Europa y los EE. UU en 2010 después de que se revelaran resultados cardiovasculares adversos en un estudio posterior a la comercialización.

El conocido papel del sistema endocannabinoide en el apetito fue el objetivo del antagonista del receptor cannabinoide-1 (CB1) con licencia en Europa (pero no en los EE. UU.) en 2006. La constatación de que algunos pacientes sufrieron una morbilidad psiquiátrica significativa mientras tomaba este medicamento, incluyendo un mayor riesgo de suicidio, llevó a su rápida retirada del mercado en 2008. Sin embargo, el sistema endocannabinoide aún puede resultar un objetivo viable, ya que se cree que las formas de estos agentes que no penetran en el SNC tienen menos probabilidades de conducir a la morbilidad psiquiátrica.

Comparando los fármacos que llevan tiempo en el mercado como puede ser el orlistat con la nueva medicación comercializada para la obesidad, vemos que ha habido un cambio en los mecanismos de acción. La mayoría de estos nuevos fármacos influyen en las vías del apetito hipotalámico a través de la señalización dopaminérgica o serotoninérgica o bien por unión a receptores hormonales gastrointestinales al diferencia del orlistat que actúa reduciendo la absorción de grasas. Un enfoque alternativo es imitar las señales de saciedad endógenas utilizando formas duraderas de hormonas que suprimen el apetito. También hay un interés considerable en apuntar la termogénesis por el tejido adiposo marrón para aumentar el gasto de energía en reposo.

2.3. La obesidad como desequilibrio energético sostenido durante varios años: Regulación de la ingesta

La regulación de la ingesta alimentaria es un proceso complejo.

Regulación fisiológica central y periférica de la ingesta

La reducción del apetito es el principal mecanismo de pérdida de peso para la mayoría de los agentes farmacológicos actuales. Todos los fármacos que actúen reduciendo la ingesta de comida y el peso corporal actuarán directa o indirectamente en el hipotálamo.

La conexión entre la periferia y el cerebro: circuito metabólico en el hipotálamo. El apetito es regulado por un conjunto de mecanismos hormonales y neurológicos. El núcleo arqueado del hipotálamo desempeña un papel crítico en la regulación del apetito. ⁽⁴⁾ En la actualidad se sigue un modelo basado en dos centros hipotalámicos: un centro de la alimentación, que presenta una activación tónica y un centro de la saciedad, que detiene la ingesta alimentaria inhibiendo el centro de la alimentación. ⁽⁹⁾; es decir, un circuito que estimula el apetito y otro circuito que lo inhibe. Los dos circuitos mandan señales al núcleo paraventricular (PVN) pero también a otro núcleo del hipotálamo, que directamente modula el comportamiento alimentario. Los circuitos de estimulación e inhibición del apetito son influenciados por señales de hormonas periféricas que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, como la leptina, insulina, grelina y el péptido YY. Cuando hay poco almacenamiento de grasa y los niveles de energía son bajos, la señal del hambre se produce por medio de un aumento de la hormona intestinal, grelina, y por reducción de la insulina, glucosa, leptina. El circuito de estimulación del apetito produce dos neurotransmisores, el neuropéptido Y (NPY) y el péptido r agouti (AgRP), que estimulan el apetito. Por su parte, la colecistoquinina (CCK) produce un aumento en la actividad del neuropéptido Y (NPY) y de la proteína r agouti. NPY activa al PVN para promover la ingesta, mientras que AgRP actúa indirectamente bloqueando el receptor tipo 4 de melanocortina, que produce la hormona estimulante de melanocitos y conduce a la desinhibición de la señalización de la hormona concentradora de melanina y orexina (ORX) produciendo un efecto orexigénico muy marcado. ^(2,4,9,10)

La grelina es secretada tanto de manera central (núcleo arqueado del hipotálamo) como periférica (estómago). Tiene propiedades antisaciantes que es debido a los efectos biológicos que tiene para aumentar la motilidad y disminuir la secreción de insulina ⁽¹¹⁾. Lo contrario ocurre después de las comidas, con altos niveles de glucosa, insulina, CCK y niveles de grelina bajos hace que suba el nivel de pro-opiomelanocortina (POMC) y la transcripción regulada de cocaína-anfetamina (CART) que a su vez incrementa la liberación de la hormona alfa-melanocito-estimulante (alfa-MSH) y disminuye la actividad de MCH/ORX, produciendo saciedad e inhibiendo la ingesta de alimentos. ⁽²⁾

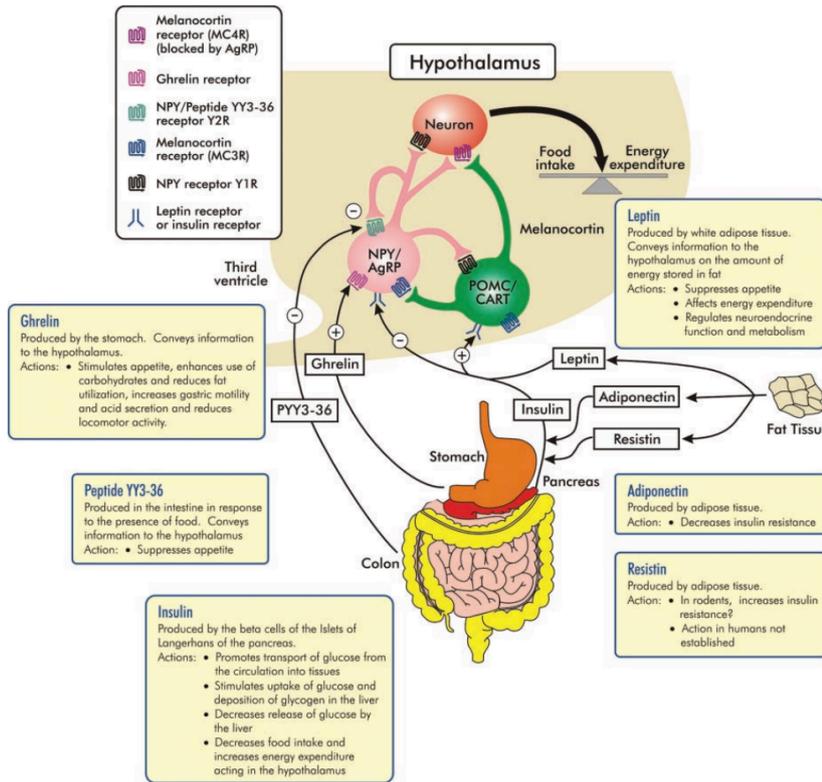


Figura 2. La conexión entre la periferia y el cerebro: interacción endocrina y neuronal en la regulación de la homeostasis energética y en el apetito. ⁽¹⁰⁾

Regulación psicológica, emocional, sensorial de la ingesta.

El apetito está regulado no solo por el estado energético fisiológico sino también por señales ambientales y emocionales, como la vista y el olfato de los alimentos. Estos estímulos asociados a la recompensa están integrados por el sistema de recompensa mesocorticolímbica, con neuronas dopaminérgicas originadas en el área tegmental ventral (VTA) que se proyectan al núcleo accumbens y la corteza prefrontal, donde influyen en el comportamiento de alimentación. La modulación de la señalización en el sistema de recompensa dopaminérgica también se sugiere como diana para la acción de algunos supresores del apetito. ⁽⁴⁾

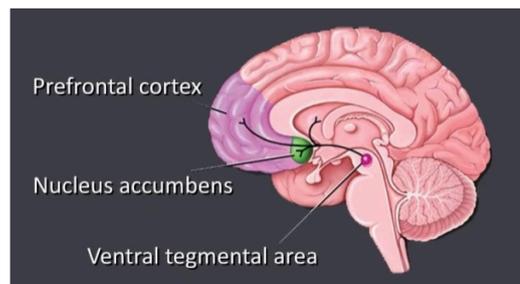


Figura 3. Áreas cerebrales del sistema de recompensa.

Todos los agentes antiobesidad tienen al menos uno de los siguientes efectos: Reducir la ingesta de alimentos o la absorción de nutrientes o bien aumentar el gasto energético en reposo o relacionado con la actividad.

2.4. Tratamiento, a quién y por qué ⁽¹²⁾

Aunque los cambios en el estilo de vida, con una restricción calórica y un aumento de la actividad física, están recomendados como primera línea de tratamiento, la mayoría de los

pacientes, sobre todo aquellos con formas de obesidad complejas o con comorbilidades, necesitan alternativas adicionales.

En la actualidad y dentro del ámbito clínico, los candidatos para el tratamiento farmacológico son aquellos con un IMC mayor o igual a 30 kg/m² y a aquellos con un IMC de por lo menos 27 kg/m² en presencia de comorbilidades asociadas. La farmacoterapia debe ser planteada en pacientes con sobrepeso que consigan un pequeño beneficio con las modificaciones en los estilos de vida y que necesiten una mayor pérdida de peso, aquellos que pierdan algo de peso pero que les cueste mucho mantenerlo, y a los que tengan condiciones médicas complicadas.

La mayoría de los usuarios de los fármacos anti-obesidad tienen el perfil de ser mujer (85%), ser blancas (86%) y con edad menor a 44 años.

3. OBJETIVOS

La intención de este trabajo es presentar una revisión bibliográfica de las posibles nuevas dianas o estrategias farmacológicas terapéuticas que pueden servir para tratar esta enfermedad y reducir las comorbilidades y complicaciones asociadas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo he utilizado distintas fuentes de información con el fin de encontrar la bibliografía adecuada y actualizada. Para ver la epidemiología, los aspectos más básicos y definiciones he acudido a la página de la Organización mundial de la salud (<https://www.who.int/es>). Por otro lado, he buscado información de páginas oficiales como la Sociedad Americana de la Diabetes y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), concretamente en el Centro de Información de Medicamentos (CIMA) para ver la ficha técnica de distintos medicamentos aprobados. Además he usado bases de datos como Pubmed, NCBI, Google Academic, SciELO, MedCrave, EMBO, Elsevier y SpringerLink.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad, los fármacos aprobados para la obesidad son:

- **Orlistat (Xenical ®)**, un inhibidor de la lipasa gastrointestinal reduciendo así la absorción de grasas.
- **Liraglutida (Saxenda ®)** un análogo acilado humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con un 97% de homología de secuencia de aminoácidos con el GLP-1 humano endógeno. Liraglutida se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R) y lo activa. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos. ⁽¹³⁾
- **Naltrexona y bupropion (Contrave ®)**. La naltrexona es un antagonista no selectivo del receptor de opioides utilizado para tratar la dependencia de opioides y alcohol. Bupropion es un inhibidor de los transportadores de dopamina y noradrenalina y está aprobado para tratar la depresión y la adicción a nicotina. Contrave ® es una forma de liberación prolongada, y su mecanismo de acción no se conoce del todo bien.
- **Fentermina y Topiramato (Qsymia ®)**. Se pauta junto con una dieta reducida en calorías y aumento del ejercicio físico para lograr una pérdida de peso efectiva. Es un medicamento de liberación prolongada. Se cree que el efecto supresor del apetito de la fentermina (potente inhibidor del transportador de noradrenalina), está mediado por la activación de las neuronas del núcleo arqueado de POMC. El topiramato es un agonista

del Ácido gamma amino butírico (GABA) y fue aprobado para el tratamiento de la epilepsia.

- **Lorcaserina (Belviq®)**. Se cree que la lorcaserina reduce el consumo de alimentos y promueve la saciedad por activación selectiva de los receptores 5-HT_{2C} sobre las neuronas anorexigénicas pro-opiomelanocortina (POMC) localizadas en el hipotálamo. Sin embargo, el mecanismo de acción exacto es desconocido.⁽¹⁴⁾

Haremos una revisión de fármacos en desarrollo clínico o preclínico descubriendo nuevas estrategias para el tratamiento de la obesidad. Los clasificaremos en función de su diana y acción farmacológica:

ACTIVACIÓN FARMACOLÓGICA DEL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN (TAM) AUMENTANDO LA TERMOGÉNESIS BASAL (GASTO DE ENERGÍA EN REPOSO)⁽¹⁵⁾

Acción a nivel mitocondrial

El tejido adiposo marrón está compuesto por células pequeñas con numerosas mitocondrias. Tiene una buena irrigación venosa y nerviosa. Sobre todo está en abundancia en los recién nacidos. Lo que hace este tejido es disipar la energía y por tanto, generar calor por desacoplamiento mitocondrial. Este efecto está catalizado por la **proteína UCP-1** que promueve la termoprotección que es un punto crítico para los bebés.⁽¹⁶⁾

El gasto energético de un individuo tiene varios componentes, que se dividen en: termogénesis obligatoria o metabolismo basal, la termogénesis asociada a la dieta o efecto térmico de la comida, la termogénesis asociada a la actividad física, y la termogénesis facultativa o adaptativa. La que nos interesa es la termogénesis facultativa en donde el calor es producido por la exposición al frío o a una dieta hipercalórica. Está regulada por el sistema nervioso simpático. Se produce en músculo (tiriteo o shivering) y en tejido adiposo marrón, donde se produce la termogénesis facultativa o adaptativa. El tejido adiposo marrón es responsable de buena parte de la termogénesis facultativa en roedores y ha servido como modelo para el estudio de la **termogénesis y los procesos de desacoplamiento mitocondrial**.

Lo que se sabe es que el tejido adiposo marrón regula el balance energético, por tanto, si se inactiva puede contribuir a obesidad. Como tienen una gran capacidad termogénica, las pequeñas cantidades que presenta el hombre pueden contribuir en un 10-15% al balance energético. Hay que saber que el TAM expresa altos niveles de la proteína UCP1, también llamada termogenina. La actividad simpática es el activador más conocido de TAM.

Estudios preclínicos en animales obesos muestran que la termogénesis se encuentra disminuida, y esto es causado por la baja actividad simpática. La inactivación de la termogénesis del TAM está relacionada con el desarrollo de la obesidad en modelos experimentales con ratones obesos y ratones transgénicos, donde se vio que la obesidad podría ser una consecuencia de la supresión de UCP1 y de la baja actividad termogénica del tejido adiposo marrón.

Para ver las relaciones entre el tejido adiposo marrón y la obesidad, se utilizaron ratones transgénicos donde se realizó una ablación genética del TAM. Estos animales presentan un aumento de la masa grasa (más del 50% del peso corporal) y tienen elevadas la glucemia, insulinemia, colesterolemia y trigliceridemia. Tienen un gasto energético disminuido y resistencia a la acción de la insulina. Una de las dos cepas de ratones regeneró su tejido adiposo marrón, desapareciendo la obesidad de modo paralelo, y por consiguiente se llegó a la conclusión de que la obesidad en estos animales es consecuencia de la deficiencia de tejido adiposo marrón. Este modelo demostró que el tejido adiposo marrón tiene un papel importante en la homeostasis energética. Por otro lado, se obtuvieron ratones transgénicos (knockouts)

suprimiendo sólo del gen de la UCP1 y se vio que eran sensibles al frío, pero no obesos, llegando a la conclusión de que la proteína UCP1 está relacionada sólo con la defensa frente al frío.

Además, en humanos, Lean y Trayhurn comprobaron que UCP1 se localizaba en el área perirrenal y axilar en niños, jóvenes y adultos, y en feocromocitomas examinando autopsias. Otro estudio analizó la expresión de los 3 receptores β -adrenérgicos y de la UCP1 en biopsias de tejido adiposo de 8 niños y 28 adultos. La expresión del receptor adrenérgico β 3 y de la UCP1 corren parejos y se encuentran en el tejido adiposo marrón de niños y adultos. Nadie ha evaluado cuánto tejido adiposo marrón hay en humanos, pero sus variaciones pueden ser enormes. El gen de la UCP1 se ha clonado en humanos y queda por realizar un estudio completo de su localización en sujetos adultos. También se han descrito polimorfismos en el promotor del gen de UCP1 que correlacionan con parámetros de obesidad.

Otras estrategias incluyen el uso del **inhibidor de CDDO-Imidazolina**. Estudios preclínicos muestran que activa el factor nuclear derivado de eritroide 2 induciendo un aumento de la biogénesis mitocondrial, disminución de adipogénesis y aumento de la energía metabólica. ⁽¹¹⁾

Acción a nivel simpático

El tejido adiposo tiene altos niveles del **receptor β -adrenérgico**. El receptor adrenérgico β es el subtipo principal adrenérgico expresado en el tejido adiposo, es responsable de funciones lipolíticas y termogénicas estimulando el gasto de energía. Estimula a la UCP1, por tanto podría ser una buena estrategia para tratar la obesidad. Se han hecho estudios preclínicos en animales experimentales sobre el efecto de agonistas adrenérgicos β 3 y han dado resultados variables en la reducción de peso y grasa corporal, reducción de la insulinemia y glucemia, además de un aumento de la termogénesis, disminución de lípidos, y aumento de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, en humanos el efecto de estos agonistas es mucho menor que en los roedores, porque estos agonistas fueron diseñados para el receptor β 3 rata. En humanos se han identificado mutaciones en estos receptores con alta frecuencia en algunas poblaciones que padecen obesidad (indios Pima) o incluso en mujeres obesas, asociadas a un metabolismo basal más bajo, inicio precoz de la diabetes y obesidad abdominal. Todas estas conclusiones indican que los receptores β - adrenérgicos juegan un papel importante en el balance energético y en la homeostasis glucídica en el hombre, aunque no prueban que ésta sea la causa de obesidades mórbidas, porque el origen de la obesidad es multifactorial y poligénico. ⁽¹⁵⁾

FARMACOLOGÍA ANTI-OBESIDAD UTILIZANDO COMO DIANAS SISTEMAS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA GLUCOSA

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es una hormona intestinal sintetizada en las células L del intestino y se secreta si hay nutrientes en la luz de éste. Cuando el GLP-1 alcanza la circulación, tiene una vida media de unos pocos minutos, porque se degrada por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Este GLP-1 controla la concentración sanguínea de glucosa. Además estimula la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la biosíntesis de insulina, e inhibe la secreción de glucagón, el vaciado gástrico y la ingesta de alimentos. ⁽¹⁷⁾

Se ha descubierto un nuevo agonista del receptor de GLP1, que es la semaglutida, que reduce significativamente el peso, demostrando una mejor eficacia con respecto al resto de fármacos del mismo grupo. Ha sido aprobada en EE.UU. para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Aunque no ha sido aprobada aún para el tratamiento de la obesidad hay datos y ensayos en los que se ve que reduce el apetito y el peso en individuos con obesidad. Se deben hacer más estudios para comprobar que su eficacia es real. ⁽³⁾

Se ha hecho un estudio en mujeres con sobrepeso y resistencia a la insulina donde se mostró la eficacia de la exenatida, un agonista de GLP-1 que regula el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina. Sin embargo, necesitamos más estudios clínicos que investiguen la eficacia a largo plazo de la exenatida para el tratamiento de la obesidad. ⁽¹⁸⁾

Además se están estudiando tratamientos combinados con los agonistas GLP-1:

- **Agonista GLP-1+Dexametasona:** La dexametasona es un glucocorticoide sintético con alta potencia glucocorticoide antiinflamatoria e inmunosupresora. La obesidad desarrolla una gran inflamación que puede ser paliada por los glucocorticoides que son unos potentes antiinflamatorios, pero tienen unos efectos adversos muy graves. Se ha pensado en la posibilidad de poder prescribir estos dos fármacos juntos, evitando así los efectos adversos. Ensayos iniciales han visto que se reduce la inflamación a nivel sistémico e hipotalámico en ratones, además de que disminuye la ingesta de comida y el peso. ⁽³⁾
- **Agonista GLP-1+Estrógenos:** Se ha relacionado a los estrógenos con el control de la ingesta de alimentos. Los estrógenos reducen la inflamación hipotalámica e incrementan la sensibilidad de la leptina. Como con la dexametasona, los estrógenos tienen efectos adversos que se podrían evitar si los dirigiéramos a un tejido específico. Esta es la razón por la que se ha pensado en la combinación de GLP-1+estrógenos, que lo que hace es transportar el estrógeno al receptor GLP-1 evitando así los efectos adversos. ⁽³⁾
- **Agonistas GLP-1+Glucagón:** Aquí hablamos de la oxintomodulina que es una hormona peptídica co-secretada con GLP-1 en el intestino después de la ingesta de alimentos. La oxintomodulina administrada se une a los receptores GLP-1 en el núcleo arqueado reduciendo la ingesta de comida. Además interacciona con los receptores de glucagón, aunque con menos actividad. Combinando el glucagón con GLP-1 se ha visto que se aumentan los beneficios en pacientes obesos. El glucagón aumenta la oxidación lipídica y reduce la síntesis de lípidos hepática. El glucagón actúa como aumentando la síntesis de glucosa hepática, y asociándolo al GLP-1 se compensa su acción porque este último estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, produciendo a su vez una inhibición potente del apetito y disminución del peso. ⁽³⁾

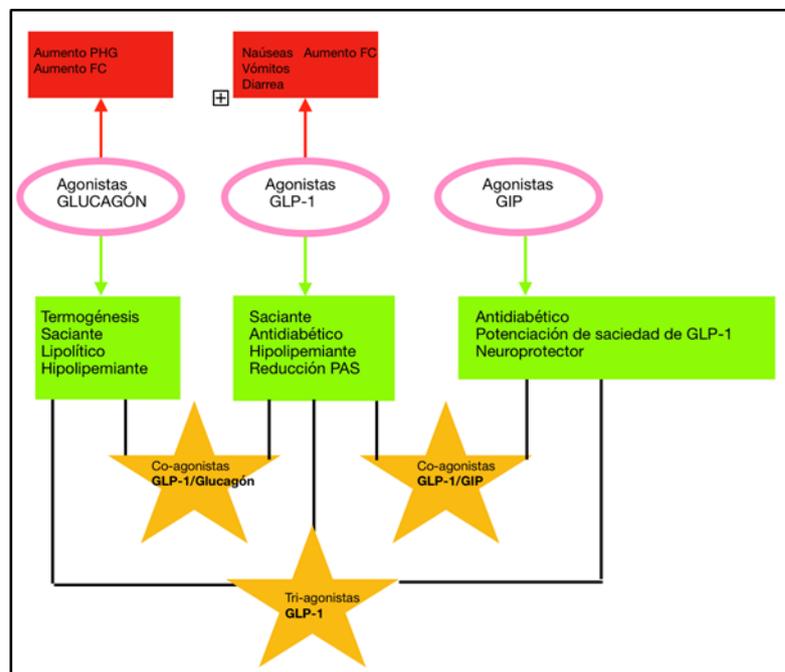


Figura 4. Los efectos beneficiosos y adversos de la activación de los receptores de GLP-1, GIP y glucagón, así como sus combinaciones en las que son potenciados los efectos beneficiosos. PHG: Producción hepática de glucosa, FC: frecuencia cardíaca, PAS: Presión arterial sistólica ⁽³⁾

- **Co-agonistas GLP-1+ GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa):** El GIP es un péptido inhibidor gástrico de la familia de las incretinas. Al igual que GLP-1, estimula la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. Al unir estas dos sustancias se potencia su acción controlando los niveles de glucosa y el peso. Se ha visto en animales de experimentación que disminuyen el peso corporal en menor medida que la combinación de glucagón y GLP-1. ⁽³⁾
- **Agonistas triples GLP-1 + glucagón + GIP:** A la combinación de GLP-1/glucagón mediante ingeniería molecular se incorporaron residuos de GIP para producir un nuevo fármaco que tuviera una actividad más alta sobre los 3 receptores peptídicos que la actividad de ellos individualmente. El efecto en estos 3 receptores es responsable del 30% de reducción de peso así como mejoras metabólicas como un buen perfil de glucosa, metabolismo lipídico y la esteatosis hepática. En algunos casos se ha visto que esta asociación podría ser más efectiva que liraglutida, un agonista del receptor de GLP-1, para disminuir el peso corporal. Esta asociación supone una buena alternativa para tratar la obesidad y sus comorbilidades asociadas. ⁽³⁾

ANTIDIABÉTICOS ORALES

Otra opción prometedora es representada por la inhibición del cotransportador 2 de sodio-glucosa. Algunos ejemplos de estos fármacos son:

- **Remogliflozina etabonato** es un profármaco de remogliflozina, que es un inhibidor selectivo de el cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). La mayoría de la glucosa se filtra en los túbulos renales y se reabsorbe en este cotransportador. Los inhibidores de este cotransportador SGLT2 bloquean la reabsorción de glucosa por el riñón, facilitando la excreción de glucosa a través de la orina y reduciendo los niveles de glucosa plasmática en humanos con diabetes mellitus tipo 2. Tanto en ratones como en ratas, remogliflozina etabonato incrementó la excreción urinaria de glucosa de forma dependiente de la dosis. Este posible tratamiento se está estudiando en pacientes obesos que deben perder peso. ⁽¹⁸⁾
- En un ensayo clínico de fase 2, la **canaglifozina**, otro inhibidor del cotransportador SGLT2 disminuyó el peso corporal y aumentó la excreción urinaria de glucosa de manera dosis dependiente en pacientes con sobrepeso y obesos. Una limitación de este ensayo fue la tasa de abandono de participantes del 25%. Este fármaco se asoció con tasas más altas de infecciones micóticas genitales en las mujeres. Se necesitan estudios de seguridad y eficacia a largo plazo en individuos obesos con anomalías metabólicas. ⁽¹⁸⁾
- **Sergliflozina** aumenta la excreción urinaria de glucosa, y por tanto de plasma sin producir hipoglucemia o hipersecreción de insulina. El desarrollo clínico de la sergliflozina se paró en el ensayo clínico de fase II y la indicación se cambió de pacientes con diabetes tipo 2 a pacientes con obesidad. ⁽¹⁹⁾
- **Dapagliflozina.** Está en fase III de ensayos clínicos. Los efectos diuréticos observados en este fármaco pueden servir para controlar la hipertensión, un factor de riesgo que puede estar presente en pacientes con obesidad o diabetes mellitus tipo 2. Este tipo de fármaco induce además la pérdida de peso, favoreciendo el control de la obesidad o del síndrome metabólico. Aunque al principio la pérdida de peso es debido a la diuresis osmótica, la reducción de peso a largo plazo se atribuye a la reducción de la grasa corporal, que es debido a la excreción de glucosa en la orina. ⁽¹⁹⁾

Receptores beta/delta activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR Beta/delta)

Numerosos estudios han demostrado que los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) están implicados en el mantenimiento de la homeostasis energética, tanto a nivel celular y a nivel del organismo en general. Más concretamente en el control glucídico, lipídico y en el control de la proliferación y diferenciación celular. Los PPARs son factores de transcripción dependientes de ligando que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares hormonales. El nombre de PPAR deriva en los roedores de su capacidad para estimular la proliferación de peroxisomas, organelas que intervienen en la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. La activación de estos receptores previene el desarrollo de desórdenes metabólicos como la obesidad, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 entre otras. La activación farmacológica de estos receptores PPAR β/δ puede ser una diana potencial para tratar estas alteraciones metabólicas. Actualmente, no hay ningún fármaco disponible que actúe sobre PPAR β/δ , pero hay 3 agonistas de este receptor que han alcanzado los ensayos clínicos en humanos: Seladelpar (MBX-8025), KD-3010 (Kalypsos) y CER-002 (Cerenis).⁽²⁰⁻²¹⁾

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS Y METABOLISMO LIPÍDICO

Celitistato: Es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática que se encuentra en ensayos clínicos de fase III, en donde se estudia la eficacia en el tratamiento de la obesidad. Hay que saber que la lipasa es una enzima que disgrega las grasas de los alimentos para así facilitar su absorción catalizando la hidrólisis de triacilglicerol a ácidos grasos libres y glicerol, por tanto, si la inhibimos, las grasas no se absorberán. A pesar de que el mecanismo de acción de este fármaco es similar al del orlistat, se ha visto que tiene un perfil superior de seguridad, tiene menos efectos asversos gastrointestinales.⁽¹⁸⁾

Beloranib: Es un inhibidor de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2) que aún está en investigación para ver si es efectivo para el tratamiento de la obesidad. Esta enzima MetAP2 forma parte de la familia de las dimetalohidrolasas, y está codificada por el gen METAP2 en los humanos. Un aumento en la expresión de este gen está asociado con varios cánceres, por tanto, los inhibidores de MetAP2 se desarrollaron en un inicio como agentes antiangiogénicos. Lo más curioso es que la inhibición de esta enzima reduce la biosíntesis de grasas, aumenta la oxidación de éstas y la lipólisis, por eso es interesante su potencial antiobesidad.⁽¹⁸⁾

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LEPTINA

Pramlintida y metreleptina

La leptina tiene un papel importante en la regulación del peso corporal. Es una hormona secretada por el adipocito que informa al SNC el estado de la masa adipocitaria. De acuerdo con su aumento o disminución, influirá sobre los centros orexígenos y termogénicos con tendencia a volver la masa adipocitaria al estado basal. Desafortunadamente, la leptina no resultó un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes obesos debido, probablemente, a

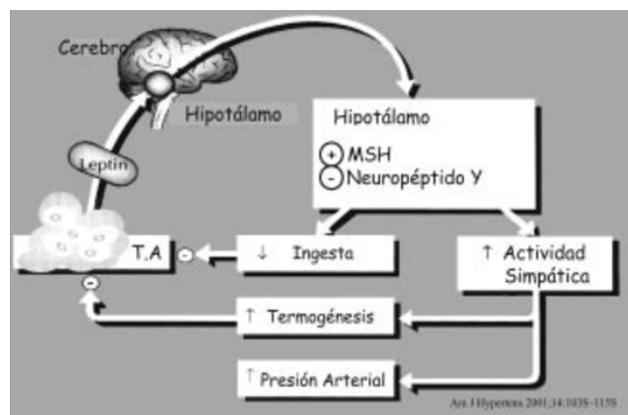


Fig. 5. La leptina es segregada por el adipocito. Ante un aumento de la masa adipocitaria se agrega leptina que actúa en SNC produciendo inhibición del neuropéptido Y y aumento de la termogénesis. Así tiende a mantener la masa adipocitaria normal. (22)

la presencia de leptino-resistencia en la gran mayoría. ⁽²²⁾

En la obesidad hay resistencia a la leptina, por tanto aunque haya leptina recombinante, su tratamiento aislado no ha tenido éxito. La administración conjunta de amilina y leptina produce una gran pérdida de peso en ratas resistentes a la leptina. Aún se necesitan mas ensayos y estudios de seguridad y eficacia de estos dos fármacos para tratar la obesidad. ⁽¹⁸⁾

FARMACOS QUE ACTÚAN A NIVEL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

- **RM-293:** Agonista del **RECEPTORES DE MELANOCORTINA** péptido MC4R. En un ensayo preclínico en primates no humanos con macacos rhesus obesos se administró este fármaco durante 8 semanas en donde disminuyó la ingesta de alimentos, aumentó el gasto de energía, redujo el peso corporal y mejoró la tolerancia a la glucosa. ⁽¹⁸⁾
- **RM-493 y liraglutida:** La eficacia de este tratamiento dual se evaluó en un modelo animal de ratones DIO. El co-tratamiento causó una mayor pérdida de peso en relación con cualquier monoterapia. Disminuyó la ingesta calórica, mejoró el control glucémico y el metabolismo del colesterol. Puede ser una posible terapia antiobesidad y antidiabetes. ⁽¹⁸⁾
 - **Setmelanotida:** es un agonista del receptor melanocortina 4 (MC4RA), que produce una reducción en la ingesta, la energía gastada aumenta, se pierde peso y mejora la sensibilidad a la insulina. ⁽³⁾
 - **Velneperit:** es un agonista del neuropéptido Y que bloquea el receptor Y5. Se ha visto una leve disminución del peso. ⁽³⁾
 - **PYY:** es una hormona polipéptidica secretada por las células L del intestino, el cual se une a los receptores Y2 en el núcleo arqueado hipotalámico estimulando MC4 e inhibiendo la síntesis de NPY. La combinación de GLP-1 y PYY en humanos muestra un aumento de la acción de ambos péptidos. ⁽³⁾
 - **Receptores NPY:** A diferencia de PYY, NPY se expresa sobre todo en el cerebro activando los receptores Y1, lo que produce una inhibición de la adenilato ciclasa y de la síntesis de AMPc generando efectos orexigénicos. ⁽³⁾
 - **Tesofensina:** inhibidor selectivo de la recaptación noradrenalina, dopamina y serotonina (3). Se desarrolló para tratar el alzheimer y parkinson pero careció de eficacia. Se ha visto que produce la pérdida de peso de forma dosis dependiente. Además de esta pérdida de peso, se produjo hipofagia, lo que produce una supresión del apetito. Está en desarrollo clínico aún, superando los ensayos clínicos de fase 1 y 2. (10) Se ha visto que la reducción de peso que produce es mucho mayor que la obtenida con cualquiera de los fármacos ya existentes, por lo menos en la fase inicial de supresión de apetito. ⁽¹¹⁾
 - La combinación de **zonisamida** (anticonvulsivante que tiene como efecto secundario la pérdida de peso) con **bupropion** (agonista dopaminérgico antidepresivo) se ha visto que disminuye el peso en pacientes obesos alcanzando una disminución del 8,5% en 12 semanas. ⁽³⁾ Los efectos secundarios de la zonisamida, como la depresión y sedación pueden mejorarse con el bupropion. La combinación produce una mayor pérdida de peso que ambos por separado. Se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase III de ambos en combinación. ⁽¹⁸⁾

PÉPTIDO LIBERADOR DE PROLACTINA ⁽²³⁾

Los neuropéptidos anorexigénicos podrían ser una nueva diana en el tratamiento de la obesidad, a pesar de tener una estabilidad baja y poca capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). En general, los péptidos son reguladores de distintos procesos fisiológicos con bajo riesgo de toxicidad y efectos secundarios. Sin embargo, tienen su parte negativa como por ejemplo, su baja biodisponibilidad, baja estabilidad en el organismo y dificultades para cruzar la BHE al administrárselos periféricamente. Así pues, se ha realizado un gran esfuerzo para diseñar nuevos medicamentos peptídicos produciendo análogos estables con una alta efectividad y que atravesen sin dificultad la BHE.

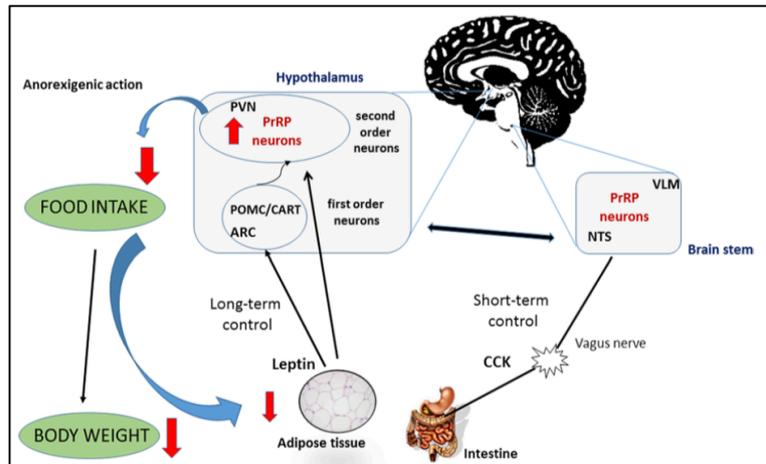


Figura 5: En esta foto aparece el esquema de un papel de PrRP en la regulación de la ingesta de alimentos y su interacción con la leptina y CCK. La leptina (señal de saciedad a largo plazo de liberación periférica) estimula las neuronas anorexigénicas del núcleo arqueado del hipotálamo. Esto libera PrRP que disminuye la ingesta de alimentos y el peso corporal. PrRP actúa de forma periférica y central por los nervios vagos que activan la señal de CCK; CART: Transcripción regulada por cocaína y anfetamina NTS, núcleos solitarios del tracto; POMC, pro-opiomelanocortin; PVN, núcleo paraventricular; VLM, médula ventrolateral. ⁽²³⁾

Lo que se ha propuesto es la *lipidización de péptidos*, que es la unión del ácido graso al péptido por un enlace éster o amida que produce una mayor estabilidad y vida media. Ya anteriormente se ha usado esta técnica para sintetizar dos fármacos peptídicos usados en el tratamiento de la obesidad o de la diabetes. Estos fármacos son el análogo de insulina detemir (ácido mirístico unido por enlace amida a una molécula de insulina) y liraglutida (uniendo el ácido palmítico al péptido 1 similar a glucagón GLP-1). Debido a esta modificación molecular, la vida media aumenta y la proteólisis es más lenta.

En concreto se ha estudiado el **péptido liberador de prolactina (PrRP)**. Se ha modificado su estructura añadiéndole una parte lipídica para así aumentar su estabilidad. Este péptido está involucrado en la alimentación y en la regulación del metabolismo. En ensayos con ratones se ha visto que la administración periférica de análogos de PrRP miristoilados y palmitoilados (grasas) ha producido unos efectos anorexigénicos muy potentes, de larga duración y activación neuronal en áreas del cerebro que están involucradas en la regulación de la ingesta. Por tanto, los fuertes efectos anorexigénicos y de reducción de peso corporal hacen que estos análogos miristoilados y palmitoilados sean unos buenos candidatos para el tratamiento de la obesidad.

El péptido liberador de prolactina se aisló en un primer momento del hipotálamo como un ligando para el receptor GRP10 acoplado a la proteína G huerfana humana como un posible regulador de la secreción de prolactina. Además se vio que PrRP tiene una alta afinidad con el receptor NPF2 produciendo un efecto anorexigénico. PrRP tiene otras funciones fisiológicas como la regulación de la ingesta y el gasto de energía. Se vio el PrRP y su receptor en varios núcleos hipotalámicos, en el tronco cerebral sugiriendo que el PrRP controla la ingesta de alimento y el peso corporal.

La administración simultánea de PrRP y la leptina (regulador del equilibrio energético) en ratas redujo la ingesta nocturna de alimentos, y aumentó el gasto energético. La leptina y el PrRP están conectados porque las neuronas PrRP, que se sitúan en las zonas del cerebro que regulan la ingesta de alimentos, también contienen receptores de leptina. Además, se vio que el péptido colecistoquinina (CCK) no tiene efectos en la ingesta de alimentos en ratones para el receptor PrRP. Este péptido PrRP actúa en su receptor puede ser un medidor clave en la acción de la saciedad central de CCK.

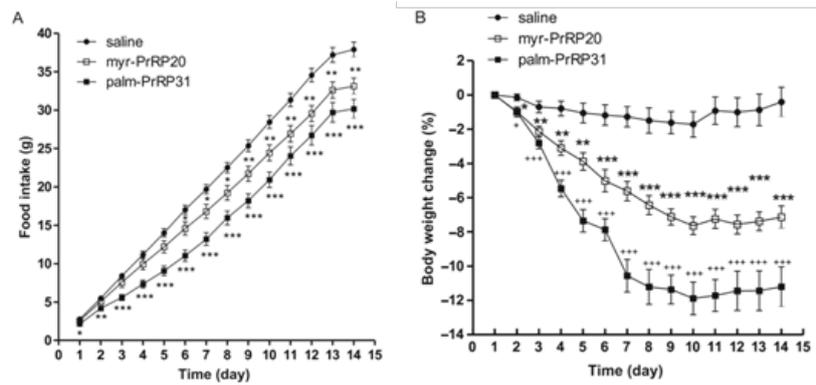


Figura 6: Los análogos PrRP31 palmitilado y PrRP20 miristoilado disminuyen la ingesta de alimentos y el peso corporal de los ratones obesos inducidos por la dieta (DIO). Efecto de la administración de 14 días de palm-PrRP31 y myr-PrRP20 en (A) la ingesta de alimentos y (B) el peso corporal de ratones DIO. Se administró por vía subcutánea la solución salina o péptidos a una dosis de 5 mg / kg dos veces al día (n = 10). Los datos fueron analizados por ANOVA de una vía. * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001 frente al grupo tratado con solución salina. (23)

FÁRMACOS QUE ACTÚAN A NIVEL DE TRANSCRIPCIÓN GÉNICA

RIP 140 o NCOR2: Es el receptor que interacciona con la proteína I40, también llamado correpresor 2 de receptor nuclear. Es un corregulador transcripcional que regula la acumulación de grasa. Es mediador de los receptores de estrógeno, de hormona tiroidea y de retinoides. Actúa como proteína de soporte para reclutar complejos de histona desacetilasa y factores de remodelación de la cromatina. El silenciamiento de RIP140 en modelos animales causó una duradera pérdida de peso. ⁽¹¹⁾

Terapia génica FG21 ⁽²⁴⁾

El factor de crecimiento fibroblástico 21 (FG21) puede ser una alternativa terapéutica para tratar la obesidad o diabetes tipo 2. La sustancia nativa sin modificación FG21 tiene malas propiedades farmacocinéticas (corta vida media) por tanto se ha pensado en usar la terapia génica como una buena estrategia para conseguir unos niveles considerables de esta proteína en sangre.

Se usaron vectores virales para modificar genéticamente el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético para secretar FGF21. Se alimentó a las ratas con alimentos altos en grasa y dio como resultado reducciones marcadas en el peso corporal, hipertrofia e inflamación del tejido adiposo, esteatosis hepática, inflamación, fibrosis, y resistencia a la insulina. No hubo efectos secundarios a pesar del aumento continuo de FGF21 en suero. Por otro lado, sobreproducción de FGF21 en animales sanos alimentados con una dieta estándar evitó el aumento de peso y la resistencia a la insulina. Así pues, la terapia génica con FGF21 tiene un alto potencial para tratar la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2.

Esta hormona peptídica se secreta por múltiples órganos y puede actuar en distintos tejidos regulando así la homeostasis energética. Uno de los mayores secretores de FGF21 es el hígado. FGF21 se une específicamente a los receptores FGF y necesita Beta-Klotho como un coreceptor obligado.

La administración de FGF21 recombinante en ratas obesas redujo los niveles sanguíneos de glucosa y triglicéridos, y mejoró la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, la sobreexpresión hepática de FGF21 en ratones transgénicos protegió a éstos de la obesidad producida por la dieta y de resistencia a la insulina. Además FGF21 produjo en monos diabéticos una reducción muy rápida de glucosa sanguínea, triglicéridos y de insulina e indujo una pérdida significativa de peso.

Los análogos de FGF21 de primera generación han alcanzado las fases de investigación clínica donde se ha visto que hay una mejora de la dislipemia, pérdida de peso y menos velocidad de secreción de insulina en pacientes con obesidad o diabetes mellitus tipo 2. A pesar de las ventajas de los análogos de FGF21, también tiene su contrapunto negativo, y es que necesita administraciones periódicas para ver obtener beneficio y resultados, lo que supondrá un aspecto incómodo para los pacientes.

CANALES IÓNICOS COMO DIANA FARMACOLÓGICA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD ⁽²⁵⁾

Hoy en día se ha relacionado la actividad de los canales iónicos con trastornos como la obesidad, con la regulación central de la ingesta, el equilibrio energético, la liberación y la respuesta de hormonas. Los canales iónicos tienen funciones importantes, como la homeostasis fisiológica y la proliferación celular. Además se han identificado una gran variedad de canales iónicos (potasio, sodio, calcio y cloruro, receptores nicotínicos de acetilcolina, los canales de receptores transitorios, etc) que participan de manera activa en esta enfermedad, y por tanto, se convierten en nuevos objetivos para el tratamiento farmacológico. La biología celular y las pruebas farmacológicas experimentales han demostrado que las células en proliferación tienen una expresión del canal iónico, conductancia y propiedades eléctricas muy diferentes a las que tienen las células en reposo. Vamos a estudiar algún mecanismo en el que participan estos canales de iones:

- *Canales iónicos en la proliferación de células adiposas:* en la obesidad se produce la expansión del tejido adiposo blanco, y este proceso depende de la funcionalidad de los canales iónicos. Los canales de K^+ están involucrados en la proliferación celular, como aquellos que son regulados por voltaje que participan en la transición de la fase G1/S del ciclo celular.
- *Canales iónicos en el control central de la ingesta de alimentos.* Se ha visto que algunos canales de K^+ tienen un papel fundamental en la ingesta de alimentos, el metabolismo glucídico y el gasto de energía. El subtipo $K_{ir6.2}$ (que es una subunidad principal del canal de K^+ sensible a ATP, un canal de iones K rectificador de entrada) sugirió ser la subunidad formadora de poros K_{ATP} , y se expresa en las neuronas del núcleo hipotalámico, POMC y en las neuronas de la hormona concentradora de melanina (MCH). El $K_{ir6.2}$ que sea defectuoso tienen una capacidad de respuesta a la glucosa alterada por las neuronas POMC, por tanto habrá una intolerancia a la glucosa, aumento de la ingesta de alimentos y progreso de la obesidad.
- *Receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR).* Estos receptores tienen un papel importante para prevenir la acumulación de grasa e inducir su degradación. Fumar se ha asociado con una menor distribución de grasa corporal, peso, resistencia a la insulina y obesidad. Al abandonar el hábito, aumenta el peso corporal. De forma experimental, la administración de nicotina a roedores y humanos suprime el apetito y aumenta el gasto de energía. En el sistema nervioso central (SNC) los nAChR compuestos por las subunidades $\alpha 7$ y α / β se encontraron en áreas del hipotálamo que regulan el apetito, el consumo de alimentos y la masa corporal.

- Por último, el *receptor ácido gamma amino butírico tipo A* (GABA_A) se ha relacionado con la regulación del peso corporal. La inhibición de la liberación de GABA de las neuronas AgRP de ratones previene la obesidad.

Aproximaciones no farmacológicas de gran potencial terapéutico: TRASPLANTE DE MICROBIOTA

En cuanto a las nuevas dianas posibles para el tratamiento de esta enfermedad tan común y prevalente, empezaremos comentando la posibilidad de trasplante de microbiota para paliar los síntomas de la obesidad.

El trasplante microbiota fecal puede representar una terapia alternativa y eficaz para el tratamiento de la obesidad. Actualmente se ha visto que los microorganismos que viven en el tracto gastrointestinal actúan como un órgano endocrino, cuya composición y funcionalidad pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad.⁽²⁶⁾

El trasplante de microbiota fecal (TMF) implica la transferencia de heces de un donante sano a un receptor. Se introduce una suspensión de materia fecal de un donante sano (procesada y preparada) en el tracto gastrointestinal de otra persona, generalmente un paciente que presenta una patología concreta, en este caso, obesidad, para cambiar la composición de la microbiota.⁽²⁷⁾

Se está barajando como un posible tratamiento para la obesidad produciendo así cambios metabólicos beneficiosos aunque aún queda por determinar si es exitosa, por tanto, se sigue estudiando. Actualmente este trasplante de microbiota intestinal se usa para tratar las infecciones recurrentes causadas por *Clostridium difficile* cuando los antibióticos no son efectivos. Su aplicación como terapia para otras afecciones como la obesidad sigue siendo experimental, se sigue estudiando y comprobando su eficacia. Cada vez se tiene más claro de que estas comunidades de microorganismos interactúan con el huésped en muchos niveles, como la función intestinal o la función inmune. El ambiente del intestino hace que estos microorganismos tengan un buen entorno de vida estable, y a su vez éstos nos ayudan a sintetizar metabolitos, nos protegen frente a patógenos y digieren distintas moléculas.⁽²⁸⁾

La microbiota intestinal tiene un papel importante en el suministro de nutrientes, energía y homeostasis del sistema inmunológico en la obesidad.⁽²⁶⁾

La composición intestinal microbiana es distinta en individuos obesos y tiene una menor complejidad. Las modificaciones en el estilo de vida ayudan a tratar la obesidad, como las terapias farmacológicas e intervenciones quirúrgicas. Además de todo esto, el trasplante de microbiota intestinal representa una opción muy buena y además económica para los pacientes que no pueden perder peso con cambios en el estilo de vida o las que no pueden someterse a una cirugía.

Cambiar la población microbiana “mala” que promueve la obesidad con una población que mejora el estado de salud del individuo puede representar un posible tratamiento. El trasplante con bacterias fecales transmitidas de individuos sanos a pacientes con esta patología se ha propuesto como un método con futuro al mejorar la microbiota gastrointestinal y por tanto ello conlleva una mejora en la salud humana. Estas muestras fecales se pueden considerar como un probiótico, pero a diferencia de los probióticos típicos, este trasplante no modifica la flora intestinal usando microorganismos fermentadores, sino que usa una comunidad de microorganismos que se han aislado en un intestino sano, que es el mismo nicho ecológico.⁽²⁸⁾

Hoy en día no hay una cantidad recomendada de heces sugerida para el trasplante de microbiota fecal. Pero en definitiva, los datos obtenidos hasta el momento indican que este tratamiento es

seguro, ya que todavía no se ha asociado ningún riesgo de infección o enfermedad. Desde el punto de vista psicológico y social hace que el tratamiento no sea atractivo, pero hay pacientes dispuestos a probarlo si es una solución para su enfermedad tanto en niños como en adultos. Es una de las futuras dianas para el tratamiento de esta compleja enfermedad. ⁽²⁸⁾

➤ **Probióticos**

Lactobacillus y Bifidobacterium son considerados probióticos usados tradicionalmente en alimentos fermentados y lácteos. Muchas cepas o especies dentro de estos géneros han demostrado tener potencial antiobesidad. Se ha visto por un modelo experimental llamado DIO que *L.plantarum*, *L.rhamnosus*, *L.paracasei*, *L. gasseri*, *L.reuteri* y *B.animalis* protegen a los animales del aumento de peso producido por una dieta muy rica en grasas. Además de estos dos géneros de bacterias, hay otras que han sido reconocidas como probióticos contra la obesidad como por ejemplo *Pediococcus pentosaceus* LP28, bacteria de ácido láctico que demostró frenar el aumento de peso corporal tomando dieta rica en grasas. ⁽²⁶⁾

6. CONCLUSIONES

- La obesidad es una patología compleja y multifactorial cuya prevalencia está aumentando actualmente. Para paliar sus consecuencias y efectos negativos en la población hemos revisado nuevos fármacos, tratamientos y dianas que podrían ser una alternativa disponible a los fármacos ya comercializados.
- Además de estudiar fármacos, es decir, sustancias que actúan sobre una determinada diana, hemos estudiado zonas de nuestro organismo que pueden ser estimuladas o reparadas para así mejorar la homeostasis o metabolización y ayudar a disminuir las complicaciones asociadas.
- Resulta indispensable seguir con los ensayos clínicos de los fármacos anti-obesidad ya que resulta necesario tener múltiples opciones para esta enfermedad al ser cada vez más común en nuestra sociedad.
- Las amplias y variadas terapias presentadas nos abren la puerta hacia un futuro con muchas opciones, con tratamientos más focalizados y dirigidos, con menos efectos secundarios y más innovadores.
- Esta enfermedad convive con nosotros actualmente, por eso considero que este estudio bibliográfico es necesario para cualquiera que tenga un mínimo interés sanitario, ya que en cualquier momento de su vida conocerá a alguien con esta patología o será él mismo el que la tenga.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Obesidad y sobrepeso. World Health Organization; [Internet]. Internacional: WHO; 2016 [actualizado Febrero 2018; citado 7 Abril 2015]; Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Sargent, B. J., Moore, N. A., (2009). New central targets for de treatment of obesity. *British Journal of Clinical Pharmacology* BJCP (68)6: 852-860
3. Gargallo-Vaamonde, J., Frühbeck, G., Salvador, J. (2019). New advances and novel approaches in obesity pharmacotherapy. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* (4) 75-82.
4. Jones, B.J., Bloom, S.R. (2015). The New Era of Drug Therapy for Obesity: The Evidence and the Expectations. *Drugs*, 75:935–945.
5. Hruby, A. and Hu, F. (2014). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *PharmacoEconomics*, 33(7), pp.673-689.
6. World Health Organization. (2019). *Childhood overweight and obesity*. [internet] Disponible en: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/> [Acceso 11 Abr. 2019].
7. González Jiménez E. Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:17-24
8. Nutricion.org. (2019). *Un nuevo y sencillo método para diagnosticar la obesidad infantil: el índice cintura/talla (ICT) - Noticias de la Sedca*. [internet] Disponible en: <http://www.nutricion.org/noticias/noticia.asp?id=55> [Acceso el 13 Abr. 2019].
9. Silverthorn, D. (2013). *Fisiología humana*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
10. Susan M. Gale, V. Daniel Castracane, Christos S. Mantzoros, Energy Homeostasis, Obesity and Eating Disorders: Recent Advances in Endocrinology, *The Journal of Nutrition*, Volume 134, Issue 2, February 2004, Pages 295–298
11. Kaur KK, Allahbadia G, Singh M. Existing and prospective pathways for intervention in treatment of obesity in a novel way-a review. *MOJ Drug Des Develop Ther.* 2018; 2:95-105
12. Gadde, K., Apolzan, J. and Berthoud, H. (2017). Pharmacotherapy for Patients with Obesity. *Clinical Chemistry*, 64(1), pp.118-129.
13. Cima.aemps.es. (2019). *FICHA TÉCNICA Saxenda 6mg/ml solución inyectable en pluma precargada*. [internet] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/115992003/FT_115992003.html [Acceso el 13 Abr. 2019].
14. Spain, V. (2019). *Vademecum.es - Su fuente de conocimiento farmacológico*. [internet] Vademecum.es. Disponible en: <https://www.vademecum.es/> [Acceso el 13 Abr. 2019].
15. Obregón, M.J. Obesidad, termogénesis y hormonas tiroideas. *Rev Esp Obes* 2007; 5 (1): 27-38
16. Freemark, M. and Collins, S. (2017). Brown Adipose Tissue and Body Weight Regulation. *Pediatric Obesity*, pp.117-132.
17. Escalada, F.J, Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina clínica*. 2014. 143 (S2): 1-43
18. Narayanaswami, V. y Dvoskin, L.P. Obesity: Current and Potential Pharmacotherapeutics and Targets. *Pharmacol Ther. Author manuscript* (2017) 170: 116–147.

19. Ghosh, R., Ghosh, S., Chawla, S. and Jasdanwala, S. (2012). SGLT2 Inhibitors: A New Emerging Therapeutic Class in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(4), pp.457-463.
20. Rodríguez Pérez, J.C., Rodríguez Esparragón, F., Nóvoa Mogollón, J. (2007). PPAR-gamma, hipertensión arterial y riñón. *Nefrología*. 27 (1)pp. 6-11
21. Palomer, X., Barroso, E., Pizarro-Delgado, J., Peña, L., Botteri, G., Zarei, M., Aguilar, D., Montori-Grau, M. and Vázquez-Carrera, M. (2018). PPAR β/δ : A Key Therapeutic Target in Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), p.913.
22. Díaz, Mónica, Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad. *Revista Argentina de Cardiología* [internet] 2005, 73 (Marzo-Abril) : [Fecha de consulta: 16 de abril de 2019] Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305323887013>> ISSN 0034-7000
23. Kuneš, J., Pražienková, V., Popelová, A., Mikulášková, B., Zemenová, J. and Maletínská, L. (2016). Prolactin-releasing peptide: a new tool for obesity treatment. *Journal of Endocrinology*, 230(2), pp.R51-R58.
24. Jimenez, V., Jambrina, C., Casana, E., Sacristan, V., Muñoz, S., Darriba, S., Rodó, J., Mallol, C., Garcia, M., León, X., Marcó, S., Ribera, A., Elias, I., Casellas, A., Grass, I., Elias, G., Ferré, T., Motas, S., Franckhauser, S., Mulero, F., Navarro, M., Haurigot, V., Ruberte, J. and Bosch, F. (2018). FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Molecular Medicine*, 10(8), p.e8791.
25. Vasconcelos, L., Souza, I., Pinheiro, L. and Silva, B. (2016). Ion Channels in Obesity: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Pharmacology*, 7.
26. Chang, C.S., Ruan, J.W., Kao, C.Y., An overview of microbiome based strategies on anti-obesity. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 35 (1) 7-16
27. García García de Paredes, A., G., Rodríguez de Santiago, E., Aguilera Castro, L., Ferre Aracil, C., y López Sanromán, A., Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterología y Hepatología* 2014. 33 (6)
28. Jayasinghe, T., Chiavaroli, V., Holland, D., Cutfield, W. and O'Sullivan, J. (2016). The New Era of Treatment for Obesity and Metabolic Disorders: Evidence and Expectations for Gut Microbiome Transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6.