



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesis de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera Farmacia

La liraglutida una nueva alternativa
terapéutica para el tratamiento de la obesidad

N° 870

Rodrigo Alama

Tutora: Dra. Silvia Debenedetti

Departamento de Investigaciones
Fecha defensa de tesina: 24 de septiembre de 2015

Universidad de Belgrano
Zabala 1837 (C1426DQ6)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533
e-mail: invest@ub.edu.ar
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>

Índice

1. Introducción	5
2. Objetivos del trabajo	5
3. Antecedentes	5
3.1. Obesidad.....	5
3.1.1 Definición	6
3.1.2 Etiología.....	6
3.1.3 Epidemiología	7
3.1.4 Criterios de diagnóstico de la obesidad.....	8
3.1.5 Condiciones asociadas a la obesidad	11
3.1.6 Tratamiento farmacológico de la obesidad	14
3.2. Hormonas intestinales que interviene en la regulación del apetito.....	17
3.2.1 El eje intestino cerebro	17
3.2.2 Generalidades sobre el mecanismo de regulación alimentaria	18
3.2.3 Hormonas gastrointestinales y su interacción con el SNC	19
3.3. Incretinas	25
3.4. Acción del GLP-1 en el organismo	28
3.4.1 Acción del GLP-1 en el páncreas	29
3.4.2 Efectos de GLP-1 en el SNC	30
3.4.3 GLP-1 y el sistema gastrointestinal	30
3.4.4 Efecto de GLP-1 en músculos, tejidos adiposos e hígado	30
3.5. Liraglutida	31
3.5.1 Liraglutida en el tratamiento de la obesidad	32
4. Materiales y Métodos.....	35
5. Resultados y discusión	36
6. Conclusión	37
7. Bibliografía.....	38

1. Introducción

La obesidad es una acumulación anormal o excesiva de grasa en el organismo que puede ser perjudicial para la salud. Provoca un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (especialmente accidentes cerebro vasculares y cardiopatías), diabetes, trastornos del aparato locomotor (en especial enfermedades degenerativas de las articulaciones como la osteoartritis), algunos tipos de cáncer como el de colon y endometrio, y aterosclerosis, todos factores de riesgo que reducen las expectativas de vida que son causa de muerte en el mundo. Además la obesidad se asocia a una reducción en la calidad de vida y lo que se acompaña de una merma en la productividad del trabajo asociada a las mismas. Actualmente en el mercado farmacéutico encontramos pocos fármacos eficaces y seguros frente a la obesidad, por lo que son necesarias otras alternativas.

La ingesta de alimentos induce la activación de múltiples respuestas fisiológicas, que proporcionan señales neuronales y endocrinas, reguladoras de la digestión, absorción y asimilación de los nutrientes ingeridos. El termino incretina, por tanto, corresponde a aquellos factores liberados por el intestino tras la absorción de glucosa y otro nutrientes, que actúan directamente en el páncreas estimulando su secreción endógena, concretamente la de insulina.

La liraglutida, es un principio activo análogo de las incretinas El GLP- (glucagon like peptide-1). Ha sido la incretina mejor estudiada.

Inicialmente se estudió este principio activo para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero luego, se ha observado que también causa una pérdida de peso, los mecanismos por los cuales se produce una reducción del peso son probablemente debidos a efectos gastrointestinales como cerebrales. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el 23 de Diciembre de 2014 un medicamento conteniendo liraglutida (con origen en ADN recombinante) en forma inyectable como una alternativa de tratamiento para el control del exceso de peso crónico, en conjunción con actividad física y una dieta baja en calorías.

La liraglutida tiene efectos secundarios graves de los que se ha informado en los pacientes tratados. La FDA está exigiendo que se someta al medicamento a los varios estudios una vez que empiece a comercializarse.

2. Objetivos del trabajo

Objetivo general

Analizar los efectos de la liraglutida en el tratamiento de la obesidad

Objetivo específico

Recopilar información sobre eficacia terapéutica en pacientes obesos y riesgos de la liraglutida para informar adecuadamente a los pacientes realizando una adecuada atención farmacéutica.

3. Antecedentes

3.1- Obesidad

En los últimos años el principal problema de salud que alarma a la población mundial está expresado a través de un fenomenal aumento del número de obesos (Girolami, 2008). Pocas enfermedades crónicas han avanzado en forma tan alarmante, en la mayoría de los países durante las últimas décadas, como ha ocurrido con la Obesidad. Esto es motivo de preocupación para las autoridades de salud debido a las

nefastas consecuencias físicas, psíquicas y sociales (Moreno, 2012). Se considera que en los próximos años la mayor parte de la población del planeta será obesa o sufrirá de sobrepeso, de modo que se espera también un significativo incremento de las enfermedades relacionadas con el exceso de peso (Girolami, 2008). El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para numerosas enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (Moreno, 2012).

Hoy, la enfermedad se considera como el resultado de una combinación de factores genéticos, junto con un estilo de vida que promueve una alimentación inadecuada y una disminución de la actividad física regular. En el obeso, el exceso de energía se almacena en las células adiposas, las que aumentan en tamaño y en número y provocan importantes cambios físicos y funcionales que, asociados a situaciones patológicas diversas, comprometerán la salud y finalmente la vida. (Girolami, 2008)

3.1.1- Definición:

La OMS define a la obesidad y el sobrepeso como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. (OMS, 2015)

La acumulación en exceso de depósitos de grasa en el organismo resulta de un desequilibrio, sostenido en el tiempo, entre la ingesta y el gasto energético (Palou, 2004). Se caracteriza por un mayor contenido de grasa corporal, lo cual –dependiendo de su magnitud y de su ubicación topográfica– va a determinar riesgos de salud que limitan las expectativas y la calidad de vida (Moreno, 2012).

Se manifiesta como una enfermedad multifactorial y crónica que cursa con un aumento importante de la morbilidad, asociándose a múltiples factores de riesgo como la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial (HTA), dislipemias, artrosis, y ciertos tipos de cánceres, habiéndose demostrado en la obesidad grave un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular con acortamiento de la esperanza de vida. (Girolami, 2008)

3.1.2- Etiología:

Centrada en su definición es el incremento del compartimiento graso corporal, los niveles de reservas grasas están fundamentalmente determinados por el balance entre la energía que ingresa y la que consume el organismo. Por lo tanto, la obesidad puede deberse tanto a un exceso de ingresos calóricos como a una disminución del gasto energético, o a una combinación de ambas (Figura 1). (Girolami, 2008)



Figura 1. Fuente: Tratamiento farmacológico contra la obesidad (Londoño 2012)

La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de la influencia de factores sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares. (Kauffer-Horwitz, 1999)

La obesidad se estipula que es un desorden multifactorial, ya que interactúan diversos factores ambientales y genéticos; por lo que la obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta de energía y

el gasto energético, lo que da como resultado un aumento de las reservas energéticas que se acumulan en forma de triglicéridos en el tejido adiposo. Factores genéticos, factores ambientales, trastornos de la homeostasis nutricional y hormonal y anomalías metabólicas en el propio adipocito configuran el espectro que desarrolla la obesidad. (Gallego, 2002)

La causa más común es el exceso de aporte energético en relación al consumo. En las últimas décadas existe un mayor consumo de alimentos hipercalóricos (con alto contenido de grasas y azúcares) y una menor actividad física, tanto laboral como social o del tiempo de ocio. (Del Álamo, 2006). Se estima que el incremento de la obesidad con la edad estaría más ligado a la disminución de los componentes del gasto energético total –GET–, es decir, vida más sedentaria. Teniendo en cuenta que el 70% del GET se debe al gasto metabólico basal –GMB–, un 10% se debe al Efecto Térmico de los Alimentos –ETA– y el 20% restante al Gasto Energético por Actividad –GEA–, los cambios que se produzcan en estos componentes efectuaran sin dudas la ecuación final. En este sentido, la disminución demostrada del ETA y de la actividad física con la edad sería las responsables fundamentales de la mayor parte de la caída en el gasto energético. (Girolami, 2008)

También los cambios hormonales relacionados influyen en el balance energético y consecuente acumulación grasa. Con el paso de los años, disminuye la secreción de somatotropina y testosterona [principales responsables de la disminución natural de la Masa Magra (MM) y del aumento de la Masa Grasa (MG)]. Y la resistencia a la leptina, con la consiguiente dificultada en la regulación del apetito. En la producción de la obesidad también intervienen una serie de factores genéticos metabólicos predisponentes (fenotipos ahorrador y leptina), junto con otros aún en estudio, como las hormonas gastrointestinales y la insulina. Existen también obesidades de causa endocrinológica (hipogonadismo, síndrome de Cushing, etc.). Sin embargo, algunos individuos no predispuestos a la obesidad por propensión genética o familiar pueden desarrollar según sus hábitos dietéticos y físicos, con alteraciones metabólicas y hormonales similares. (Gallego, 2002; Girolami, 2008)

3.1.3- Epidemiología:

De acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) la obesidad se considera actualmente la enfermedad crónica no transmisible más frecuente. Recientemente se la ha asignado como una verdadera enfermedad epidémica y es, además, la mayor responsable del incremento de la aparición de diabetes tipo 2, tal como lo reporta la OMS. Independientemente de la metodología usada para identificarla, todos los estudios epidemiológicos indican un aumento significativo y alarmante en la prevalencia de esta enfermedad en el mundo.

Algunas estimaciones mundiales de la OMS de 2015 indican que:

- Desde 1980, la obesidad se ha más que doblado en todo el mundo
- La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal (estar por debajo del peso que se considera saludable)
- En 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso.
- En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos, por lo cual la OMS ha declarado a la obesidad y al sobrepeso con el carácter de epidemia mundial.
- En general, en 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos.
- En 2014, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso.

En 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años de edad tenían sobrepeso. Si bien el sobrepeso y la obesidad tiempo atrás eran considerados un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos están aumentando en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. En los países en desarrollo con economías emergentes (clasificados

por el Banco Mundial en países de ingresos bajos y medianos) el incremento porcentual del sobrepeso y la obesidad en los niños ha sido un 30% superior al de los países desarrollados. (Moreno, 2012)

La obesidad no suele ser una enfermedad solitaria. Si bien hay autores que la consideran como un factor independiente de enfermedades cardiovasculares la realidad la muestra asociada habitualmente a otras enfermedades de riesgo; en algunos casos es su origen y en otros, su consecuencia. (Del Álamo, 2006)

Las comorbilidades que la acompañan se ligan íntimamente a ella contribuyendo al incremento del riesgo, pudiendo citar, entre otras, a la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, las enfermedades coronarias, etc. Se estima que tanto el sobrepeso como la obesidad son responsables del 44% de la carga de diabetes, del 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7 y el 41% de la carga de algunos cánceres. Por este motivo representa además una gran carga económica para los presupuestos destinados a la salud, por sus elevados costos asociados, tanto directos como indirectos. (OMS, 2015; Del Álamo, 2006; Savino, 2011))

La prevalencia de la obesidad se incrementa con la edad, siendo cada vez más frecuente en la niñez y adolescencia, mostrando relación con el grado de instrucción y la pobreza, debiendo destacar que la obesidad desarrollada en la infancia se considera un factor de riesgo independiente del progreso de la obesidad en la edad adulta. (Gallego, 2002)

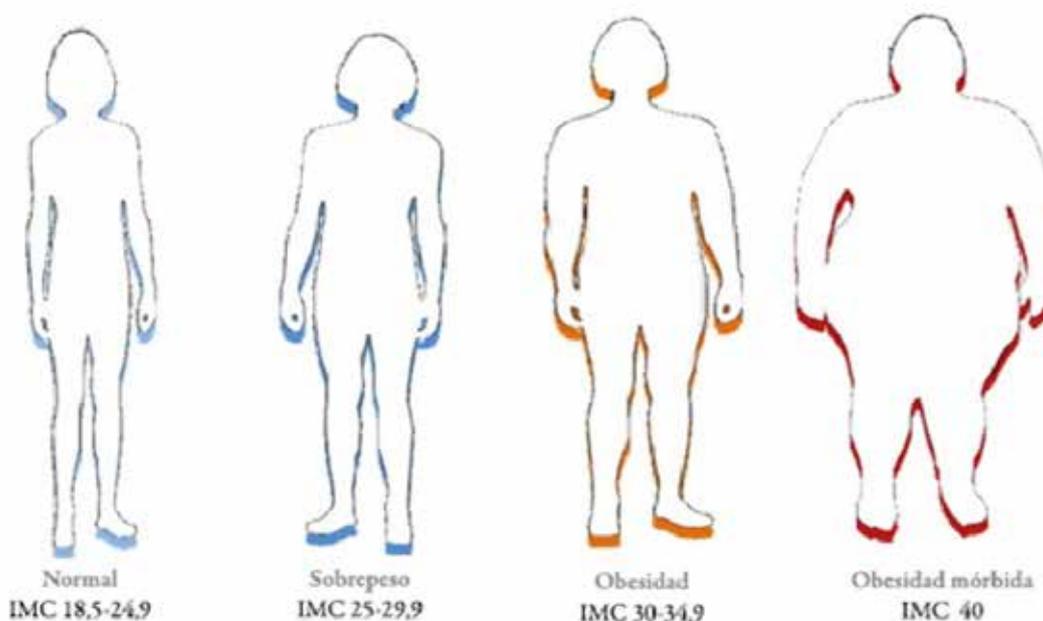
3.1.4- Criterios de diagnósticos de obesidad:

La manera más común para el diagnóstico de la obesidad en un paciente es por medio del índice de masa corporal (IMC), que define la razón del peso corporal en KG y su altura en m² $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$ (kg/m²) (Figura 2) (Londoño, 2012)

La definición de la OMS es la siguiente:

- Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso.
- Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, puesto que es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. (Girolami, 2008)



Valores del índice de masa corporal de acuerdo con el estado de la persona.

Figura 2. Fuente: Tratamiento farmacológico contra la obesidad; (Londoño 2012)

Riesgo de enfermedad en función del IMC:

Es muy conocida la gráfica del riesgo de mortalidad (Figura 3) asociada al IMC. Dicho estudio fue realizado con población caucásica y muestra que el IMC por debajo de 20 tiene aumento de la mortalidad por problemas respiratorios, comparado con aquellos con IMC entre 20 y 25. La mortalidad debida a diabetes y problemas cardiovasculares aumenta en forma más dramática a partir de un IMC mayor de 25. (López-Alvarenza, 2001)

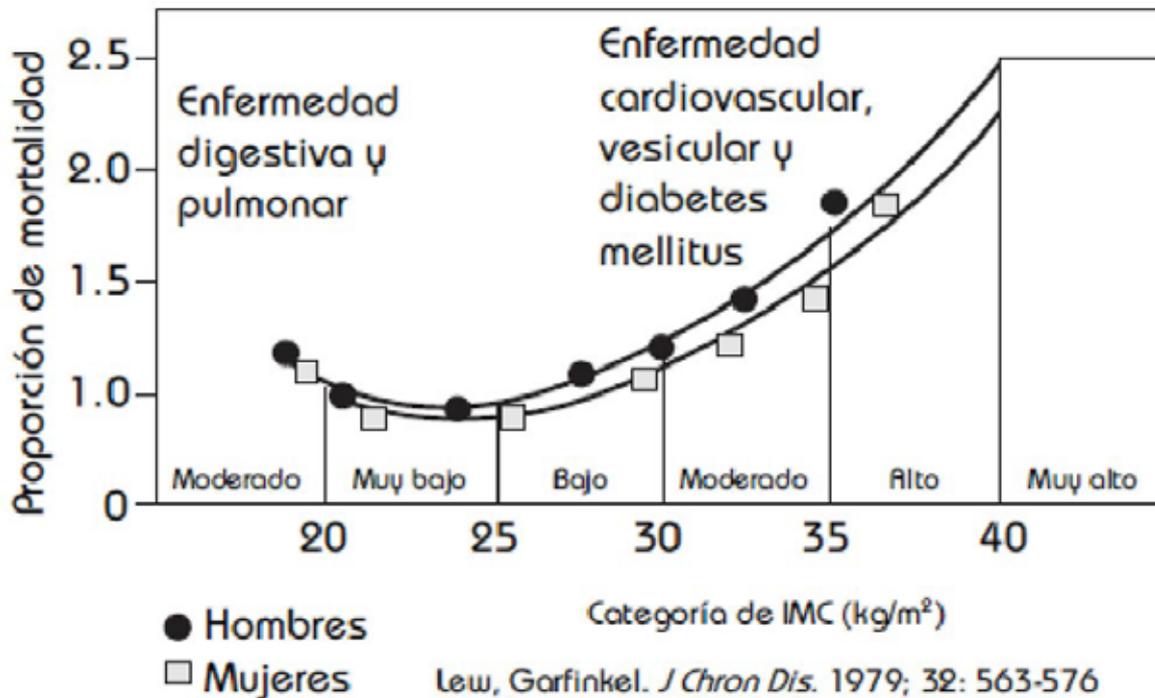
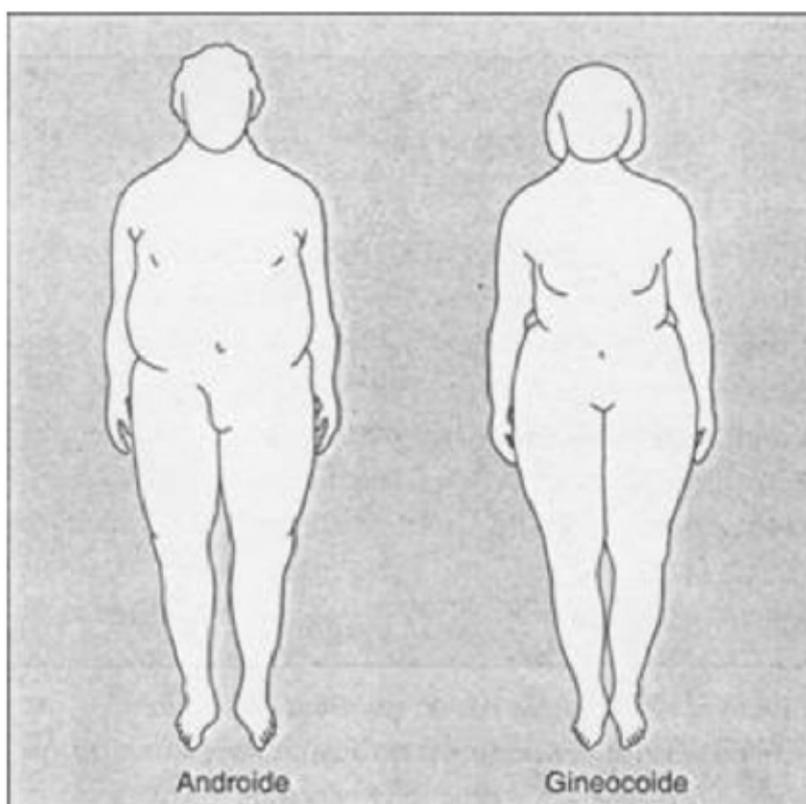


Figura 3. Obesidad y riesgo de mortalidad: Estudio del American Cancer Society con 750,000 hombres y mujeres. Obsérvese la curva en forma de J, los sujetos con IMC por debajo de 20 y arriba de 25 tienen aumento de la mortalidad. Fuente: Enfermedades asociadas a la obesidad (López-Alvarenza, 2001)

Desde la perspectiva anatómica, la obesidad no puede ser vista como un fenotipo homogéneo. Sobre la base de la topografía del tejido adiposo es posible reconocer cuatro tipos diferentes de obesidad (tabla 1). El exceso de grasa corporal puede localizarse indistintamente en todo el cuerpo (obesidad tipo I) o primordialmente en el tronco y el abdomen, o bien en los glúteos y muslos, lo cual implica que un mismo contenido de grasa corporal, puede distribuirse de manera diferente. En la figura 1 se ilustran dos tipos de obesidad: androide y ginecoide (Figura 4). En relación con la distribución de grasa, se ha establecido que la obesidad de tipo androide –es decir, aquella en la que se acumula mayor cantidad de tejido adiposo en la región abdominal– implica un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensivas y diabetes, entre otros padecimientos, en comparación con la obesidad de tipo ginecoide –donde el exceso de tejido adiposo está en la región glútea y femoral– debido a la resistencia a la insulina y la dislipidemia, entre otras alteraciones metabólicas. (Kauffer-Horwitz, 1999; López-Alvarenza, 2001)

Tipos de obesidad de acuerdo con su fenotipo	
Obesidad tipo I	Exceso de masa corporal o porcentaje de grasa independientemente del sitio de acumulación
Obesidad tipo II	Exceso de grasa subcutánea en el tronco y en el abdomen (androide)
Obesidad tipo III	Exceso de grasa abdominal visceral

Tabla 1. Fuente: Obesidad en el adulto (Kauffer-Horwitz, 1999)

Figura 4. Tipos de obesidad según su deposición
Fuente: Obesidad en el adulto (Kauffer-Horwitz, 1999)

3.1.5- Condiciones asociadas a la obesidad:

3.1.5.1- Cardiovasculares:

A la obesidad se la relaciona a diversos problemas cardiovasculares ya sea hipertensión arterial, insuficiencias cardíacas e isquemias. El miocardio en sujetos obesos es sometido a un mayor trabajo, ya que la excesiva masa de tejido adiposo requiere un aumento en la vascularización, por lo que se necesita un mayor volumen sanguíneo circulante. Esta hipervolemia fisiológica equivale a elevación del volumen intravascular por lo que el gasto cardíaco aumentará. Con el paso del tiempo y manteniendo dicha condición la dilatación del miocardio será evidente. La hipertensión y la obesidad son factores de riesgo de morbilidad cardiovascular. Al haber un aumento en la precarga se predispone a una dilatación ventricular izquierda que aunado a la elevación de la poscarga, consecuencia de la hipertensión, conlleva a hipertrofia ventricular izquierda. Por dicha hipertrofia hay una disminución de la elasticidad del ventrículo, ocasionando disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Por lo dicho los pacientes con obesidad muestran disminución de la contracción ventricular llevando a insuficiencia cardíaca congestiva (Figura 5). (López Alvarenga, 2001)

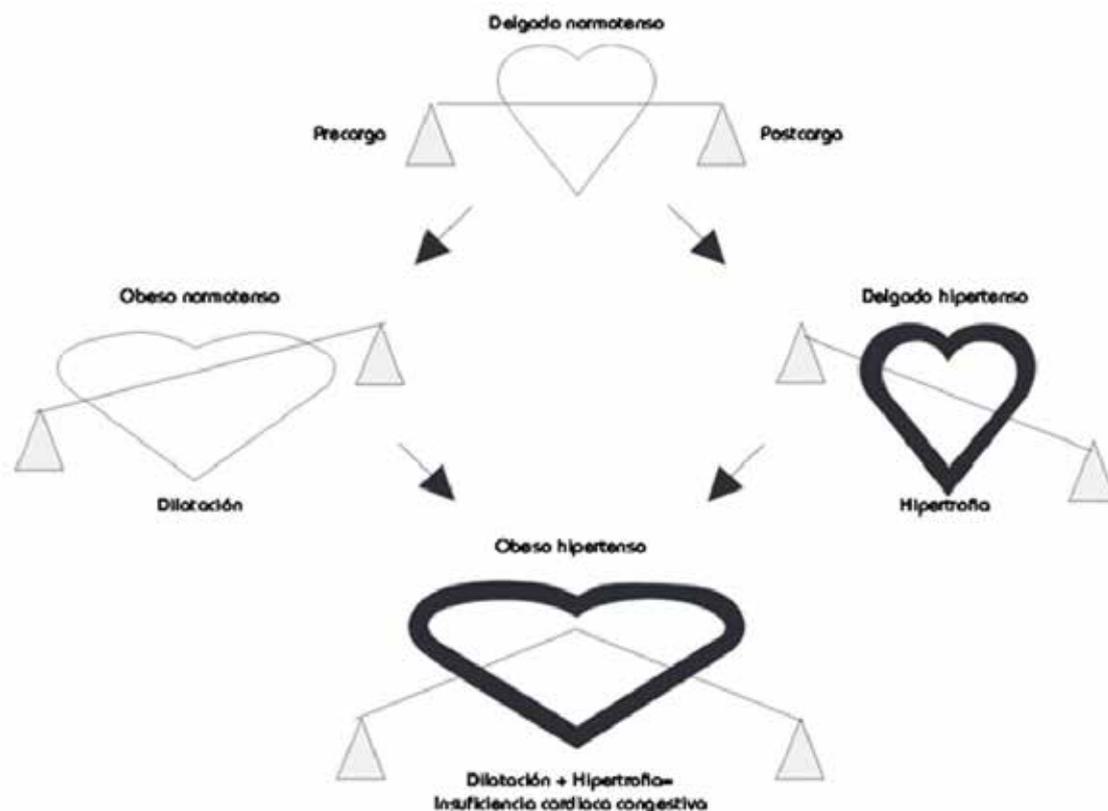


Figura 5. Adaptación cardíaca a la obesidad e hipertensión. La hipertensión produce hipertrofia concéntrica en el ventrículo izquierdo, en los sujetos con obesidad extrema predomina la dilatación por hipervolemia. La conjunción de ambas alteraciones puede derivar en falla cardíaca izquierda. Fuente: enfermedades asociadas a la obesidad (López Alvarenga, 2001; Savino, 2011)

3.1.5.2- Respiratorias:

En los obesos se encuentran disminuidas tanto la capacidad residual funcional como el volumen de reserva respiratoria. También los obesos tienden a ventilar exclusivamente los campos aéreos pulmonares superiores, lo que da lugar a una disminución en la concentración de oxígeno en sangre. Otro problema que puede presentarse es la apnea del sueño. (Sayón Orea, 2011)

En los pacientes obesos se da con mayor frecuencia el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) ya que se obstruyen las vías respiratorias superiores durante el sueño, por causas de la disminución anatómica del calibre respiratorio. En estos pacientes se puede ver que tienen hipoxemia e hipercapnia

por lo que aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Durante la apnea se incrementa la presión arterial y en casos avanzados se acompaña de hipertensión pulmonar crónica. Un paciente joven con obesidad extrema e hipertensión arterial sistémica, con los síntomas característicos (presencia de ronquidos y somnolencia diurna excesiva), deberá ser evaluado con polisomnografía nocturna. (López Alvarenga, 2001; Cabrerizo L. 2008)

Otro de los inconvenientes del paciente obeso es el síndrome de hipoventilación alveolar asociada a la obesidad o síndrome de Pickwick. La obesidad está acompañada de la disminución del volumen espiratorio de reservas ya que hay una restricción del volumen pulmonar lo cual lleva a un decremento en la oxigenación arterial, lo cual empeora cuando el paciente se acuesta porque aumenta la presión abdominal disminuyendo aún más este volumen. Los músculos respiratorios del obeso muestran contracciones normales, pero aquéllos con síndrome de hipoventilación son más débiles (hasta un 40%) por lo que la respiración es más rápida y superficial, siendo ineficaz para cubrir las demandas metabólicas de O₂ y además retienen CO₂. La hipoxemia crónica se acompaña de poli-globulina, hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha. (López Alvarenga, 2001)

Otros de los factores de riesgo para los obesos es la aparición del asma y estos pacientes obesos asmáticos responderían diferente a los tratamientos estándar que los no obesos. Una de las hipótesis para la relación asma obesidad es que ambas, en forma coincidente, han aumentado su prevalencia, pero también la obesidad podría tener un efecto directo en la mecánica respiratoria alterando la retracción elástica, lo que lleva a disminución del volumen efectivo pulmonar, del calibre aéreo y la fuerza muscular respiratoria. (Raimantt, 2011)

3.1.5.3- Diabetes Mellitus:

El riesgo de desarrollar diabetes aumenta de manera directamente proporcional con el grado de obesidad. Se ha podido observar que la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 de dos veces mayor en individuos ligeramente obesos, cinco veces mayor en moderadamente obesos y 10 veces más alta en excesivamente obesos. Asimismo, se ha estimado que más de 80% de los individuos con diabetes mellitus tipo 2 son obesos. (Cabrerizo L. 2008; Kauffer-Horwitz, 1999; Sayón Orea, 2011)

La obesidad se asocia a un aumento de la resistencia a la insulina, desarrollándose la diabetes tipo 2 cuando la célula beta pancreática no puede satisfacer las demandas impuestas por este incremento de la insulinoresistencia. (Cabrerizo L. 2008)

El efecto periférico de la acción de la insulina se ve afectado en los obesos por dos mecanismos: una disminución de los receptores, o bien, un defecto específico a nivel postreceptor. En el primero, el mecanismo estaría mediado por el hiperinsulinismo, el que produciría una disminución del número de receptores. En el segundo, habría una relación directa con la presencia en los obesos de ciertos polimorfismos genéticos que disminuirían la sensibilidad de los receptores a la insulina, mostrándose junto a otros factores de riesgo cardiovascular característicos del síndrome metabólico (hipertrigliceridemia, hiperglucemia, etc.). En el obeso, el hígado y el tejido adiposo, presentan una insulinoresistencia moderada, intensificándose sensiblemente en el músculo esquelético. Es por ello que, mientras que en el individuo delgado la captación de glucosa se produce fundamentalmente a nivel muscular, en el obeso con insulinoresistencia la captación está realizada fundamentalmente por el tejido adiposo, con su consiguiente hiperplasia e hipertrofia sostenida. Una vez que las alteraciones postreceptor desencadenan el fenómeno de insulinoresistencia, la respuesta es un hiperinsulinismo compensador que actúa influyendo en la disminución del número de receptores y retroalimentando de este modo la resistencia a la insulina. (Girolami, 2008)

3.1.5.4- Dislipemia:

Las alteraciones lipídicas asociadas más características son: elevación de los triglicéridos y disminución de HDL-colesterol. A medida que se incrementa el IMC mayor incidencia de hipercolesterolemia (Figura 6), especialmente en mujeres. Los niveles de colesterol son más elevados en individuos con obesidad de predominio central, considerando como tal un índice cintura/cadera > de 0,8 en mujer o > 1 en varón.

La prevalencia de niveles bajos de HDL (< 35 mg/dL en varones y < 45 mg/dL en mujeres) también se relaciona con IMC (Figura 6). Un cambio de 1 unidad en IMC implica un cambio de 0,69 mg/dl en HDL para mujeres y de 1,1 para varones. (Cabrerizo, 2008; Raimannt, 2011)

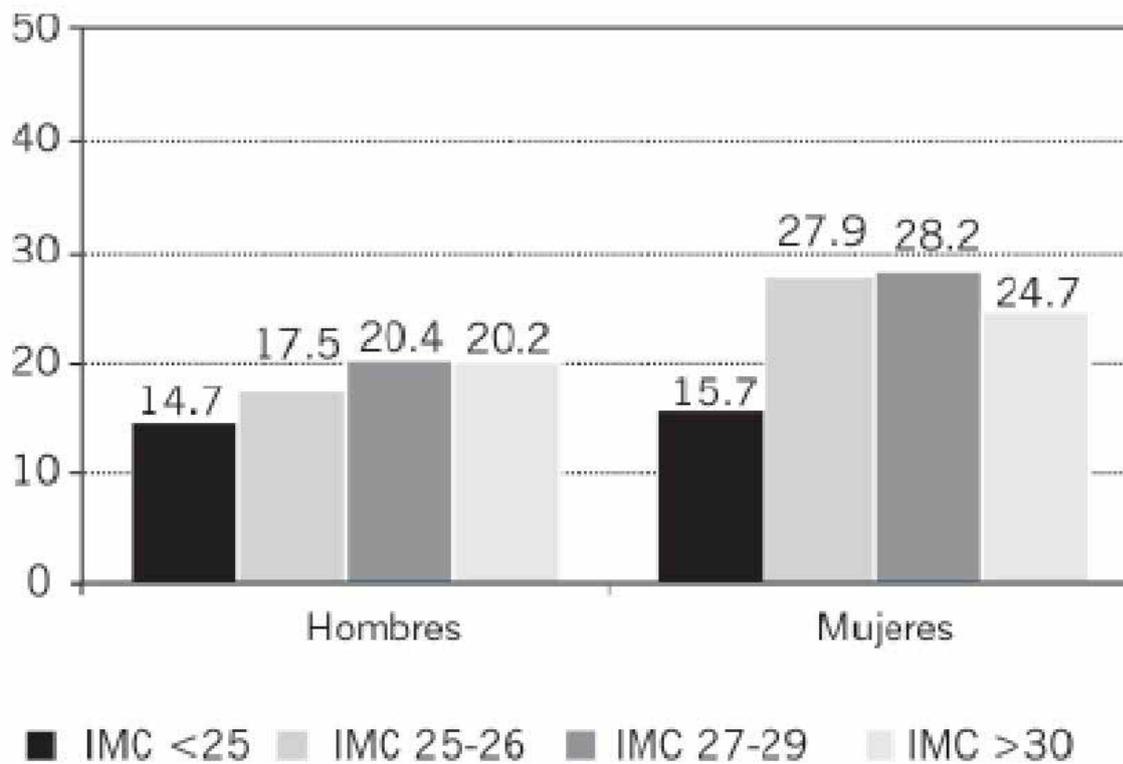


Figura 6. Prevalencia de hipercolesterolemia (%) según IMC
Fuente: Complicaciones asociadas a la obesidad (Cabrerizo, 2008)

3.1.5.5- Hipertension arterial:

La hipertensión arterial es un padecimiento que se ha relacionado en forma directa con el grado de obesidad y se determina que la prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes con sobrepeso es el doble que en las personas con peso normal, con una presión arterial de 140/90 mmHg o más. (Kauffer-Horwitz, 1999; Ramírez, 2002; Sayón Orea, 2011)

3.1.5.6- Hiperuricemia:

Existen numerosas evidencias de que los niveles elevados de ácido úrico se correlacionan con el grado de obesidad. Además, se encontró una correlación positiva entre los niveles de ácido úrico e IMC, así como con los niveles de insulinemia de ayuno. Estos datos sugieren que la hiperuricemia está involucrada en el síndrome de resistencia insulínica-obesidad, y de esta formase explicaría el papel que juega el ácido úrico en la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria. (Cabrerizo, 2008)

3.1.5.7- Neoplasia:

En la mujer obesa el riesgo de carcinoma endometrial, mama, ovario, cérvix, vesícula y vías biliares está incrementado como se recoge en el *Cancer Prevention Study*. En varones aumenta la incidencia de carcinoma de colon, recto y próstata. Aunque esta asociación se ha relacionado con hiperestrogenismo debido a un incremento en la conversión mediante aromatasa de andrógenos (androstenediona) a es-

trógenos (estriol) a nivel de tejido adiposo, este mecanismo no explicaría la mayor incidencia de algunos tumores. (Vanrell y cols., 2007; cabrerizo, 2008; Sayón Orea, 2011)

3.1.5.8- Aterosclerosis:

El aumento en la obesidad tanto de los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL6, TNF α , etc.) como de proteínas de fase aguda (PCR, haptoglobina, etc.) la muestran como una enfermedad que cursa un proceso inflamatorio. Esto se confirma con la observación de una disminución de los valores de estos marcadores con el descenso del IMC. También desde una perspectiva opuesta podría sugerirse que en especial la obesidad visceral sería la respuesta lógica a la presencia de un proceso inflamatorio. Lo cierto es que ese proceso inflamatorio, independientemente de su origen, parecería ser el nexo entre la obesidad, la resistencia a la insulina y los componentes del síndrome metabólico, produciendo efectos sobre el endotelio arterial, que promueve el daño vascular y finalmente la aterosclerosis. (Girolami, 2008)

3.1.6-Tratamiento farmacológico de la obesidad

Los fármacos antiobesidad no tienen ventaja duradera para la salud y el bienestar porque solo tratan las consecuencias biológicas y no las causas psicológicas importantes del sobreconsumo y la ganancia de peso. De hecho, el doctor Jason Halford, líder en obesidad y apetito, de la Universidad de Liverpool, precisa que los fabricantes de medicamentos antiobesidad se enfocan sobre todo en la pérdida de peso como principal objetivo y no toman en cuenta los factores motivacionales y comportamientos mentales que comúnmente causan la obesidad. La obesidad típica resulta de consumir demasiados alimentos, combinados con un estilo de vida sedentaria; sin embargo, la gente obesa también tiene una relación psicológica complicada con los alimentos, ante los cuales le es difícil controlar el apetito lo suficiente como para manejar su peso corporal. (Londoño 2012; Ribas Ozonas, 2012)

El tratamiento se basa en la consecución de un balance energético negativo, a través de una reducción de la ingesta con dietas hipoenergéticas, de la realización de ejercicio físico y de la modificación de la conducta. El tratamiento farmacológico puede utilizarse como apoyo de los anteriores, cuando éstos han fallado, pero nunca como única medida. Requiere una estricta indicación y control médico. La posibilidad de su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 kg/m² ó más, o en aquellos con un IMC de 27 kg/m² ó más si se asocian factores importantes de morbilidad (Martín. 2002). Desgraciadamente la historia de la farmacoterapia para la obesidad ha estado llena de contratiempos y dilemas relacionadas a seguridad, eficacia, abuso y efectos adversos por ejemplo el riesgo de valvulopatía e hipertensión pulmonar asociado a fenfluramina-fentermina que llevó a su retiro del mercado y el reciente retiro de Sibutramina después de 13 años de uso, dado el riesgo cardiovascular. Implica que solo Orlistat siga siendo el único fármaco aprobado para uso a largo plazo. Esto ha llevado a que los organismos reguladores impongan requisitos estrictos para la aprobación de un fármaco para la Obesidad. (Álvarez, 2012)

FDA: (Álvarez, 2012)

- Baja de peso estadísticamente significativa, > 5% ajustada a placebo luego de 1 año de tratamiento
- O que más del 35% de los pacientes logren baja de peso > 5% y que esto sea el doble del placebo
- Mejoría de los lípidos, glicemia y presión arterial.

Actualmente los fármacos aprobados por FDA son:

A corto plazo (menos de 12 semanas):

- Fentermina
- Dietilpropión

Largo plazo:

- Orlistat

Fentermina:

La fentermina es un fármaco análogo a las anfetaminas; actúa indirectamente con agentes simpaticomiméticos que incrementan los niveles de noradrenalina en la hendidura sináptica, lo cual estimula los receptores adrenérgicos e inhibe la alimentación en el SNC y periférico. Es uno de los dos fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad a corto término, debido a la falta de estudios a largo plazo comprobados. De la fentermina también se ha reportado que inhibe la monoaminooxidasa e incrementa los efectos de la serotonina, inhibiendo su depuración pulmonar. (Martín, 2002; Londoño, 2012; Mancillas-Adame, 2004)

Es un inhibidor del apetito, actúa liberando noradrenalina y dopamina, químicamente similar a anfetamina. Aprobado en EE.UU. para uso a corto plazo (12 semanas) por potencial abuso, retirado de Europa, dosis: 15 – 30 mg diarios. Baja de peso promedio 3,6 kg sobre el placebo en monoterapia. (Álvarez, 2012; Ribas Ozonas, 2012)

La fentermina está disponible desde 1960, y es una resina disponible en varias presentaciones. Este medicamento actúa por mecanismos centrales de catecolaminas y suprime el apetito por 12 a 14 horas. Es el que más se prescribe de su clase y se utiliza para tratamiento a corto plazo. Con este medicamento se desarrolla tolerancia y taquifilaxia transcurso de unas cuatro a seis semanas (Mancillas-Adame, 2004)

La fentermina se encuentra disponible en muchos países, incluyendo a Estados Unidos; sin embargo, como es similar a las anfetaminas los individuos pueden desarrollar adicción a ella. Este fármaco puede causar efectos adversos, dadas sus propiedades de liberación de catecolaminas (taquicardia, elevada presión sanguínea, insomnio, desasosiego). Adicional a lo dicho, la fentermina tiene el potencial de causar dependencia física y psicológica. (Londoño 2012)

Dietilpropión:

El dietilpropión es un agente anoréxico con alguna actividad farmacológica similar a la del prototipo de fármacos de esta clase usados en obesidad, las anfetaminas. Sus efectos incluyen la estimulación del sistema nervioso central y elevación de la presión sanguínea. Se considera que este fármaco y sus metabolitos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. (Mancillas-Adame L, 2004)

El dietilpropión, que se encuentra disponible como fármaco antiobesidad desde 1960, está indicado en el manejo de la obesidad exógena como un coadyuvante a corto plazo (unas pocas semanas) en el régimen de reducción de peso basado en la restricción calórica en pacientes con un índice de masa corporal (BMI) de 30 kg/m² o mayores que no han respondido al régimen apropiado de reducción de peso (dieta o ejercicio). Este fármaco no debe ser prescrito a pacientes con hipertensión o con enfermedades cardiovasculares sintomáticas, incluyendo arritmias. Este fármaco fue retirado del mercado europeo en el 2001, pero se sigue prescribiendo en Estados Unidos. (Londoño 2012; Martín, 2002)

Orlistat:

En 1998 se presenta el orlistat un inhibidor de las lipasas gastrointestinales que impide la hidrólisis de los triglicéridos y produce una disminución del 30% en la absorción de grasas de la ingesta, 1999 fue aprobado por la agencia reguladora en los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento crónico de la obesidad en combinación con cambios en el estilo de vida. La dosis indicada es de 120 mg 3 veces por día. Por su escasa absorción, su acción sistémica es despreciable. Se han realizado numerosos estudios en Europa y los Estados Unidos que evaluaron la eficacia y la seguridad en el descenso/mantenimiento de peso a lo largo de dos años. (Díaz, 2005)

Es un derivado de las lipstatina, un potente inhibidor natural de las lipasas pancreática aislado de la bacteria *Streptomyces toxytricini*. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la lipasa pancreática, una enzima clave que interviene en la hidrólisis de los triglicéridos de los alimentos, libera ácidos grasos y monoglicéridos que son absorbidos luego por la mucosa intestinal, lo que reduce un 30% la absorción

de la grasa dietética independientemente de la composición de la dieta. (Vega, 2013) Este fármaco se encuentra en el lumen intestinal para reducir la absorción de la grasa dietaria (Figura 3). (Londoño 2012; Mancillas-Adame L, 2004)

Por lo tanto, Altera la absorción de la grasa por inhibición de la enzima lipasa pancreática, dosis recomendada: 1 capsula 3 veces al día con las comidas. (Álvarez, 2012)

Efecto dosis dependiente: (Álvarez, 2012)

- 120 mg: disminuye hasta un 30 % grasa ingerida
- 60 mg: disminuye hasta un 25%

Otros beneficios de Orlistat: (Álvarez, 2012)

- 37% reducción en la conversión de intolerancia a la glucosa a diabetes
- Reducción de colesterol LDL más allá de lo esperado por la baja de peso
- Reducción de la lipemia postprandial

Los efectos adversos de Orlistat inicialmente descritos son de carácter digestivo, frecuentes, pero poco importantes: aumento de las deposiciones, que son de color blanquecino por la presencia de la grasa que no se ha absorbido, incontinencia fecal, flatulencia, hemorroides y gastritis. Al eliminarse casi totalmente por heces, carecería prácticamente de efectos sistémicos. (Vega, 2013) Puede producir deficiencia de vitaminas liposolubles por disminución de la absorción, por lo que se recomienda suplementar estas vitaminas. Se absorbe menos del 1% en la sangre por lo que se considera que casi no tiene interacciones lo que es una ventaja en pacientes poli-medicados, sólo afecta la absorción de ciclosporina. Se han reportado efectos adversos serios, pero muy infrecuentes como daño hepático, sólo 12 casos reportados por FDA desde 1999, considerados hipersensibilidad individual, se recomienda monitorizar función hepática. Esto se puede presentar tanto con 120 como 60 mg, por lo tanto no es un problema de dosis, lo que llevó a que en mayo del 2010 se incluyera una advertencia en la caja sobre la posibilidad de esta complicación. (Álvarez, 2012; Vega, 2013)

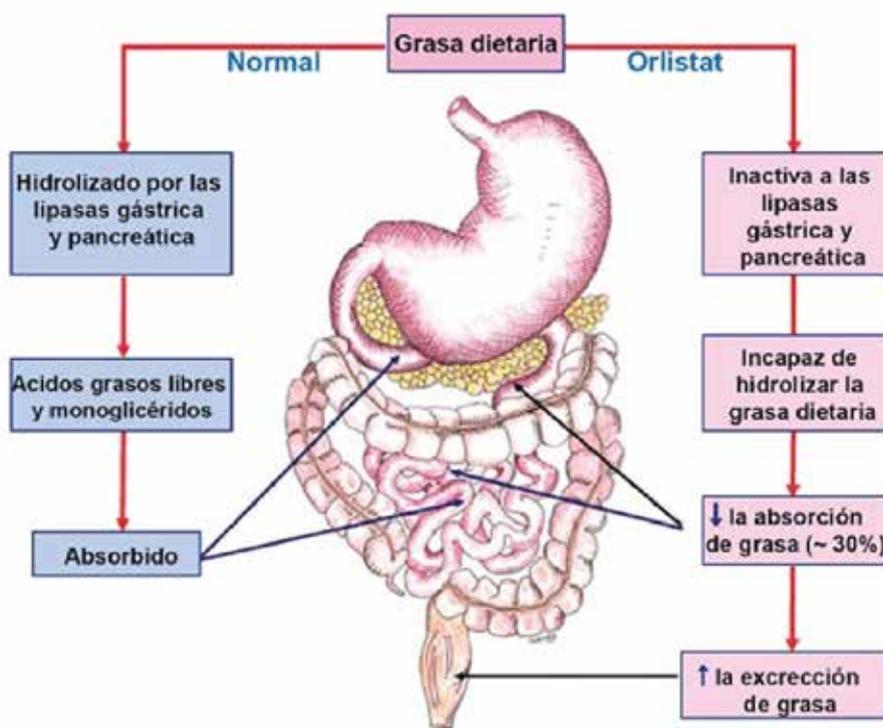


Figura 7. Mecanismo de acción del orlistat. Debido a la semejanza entre el orlistat y los triglicéridos, el fármaco se acopla al lugar activo de las enzimas mediante una unión covalente con el aminoácido serina. La fijación es reversible, pero en condiciones fisiológicas el efecto inhibidor se mantiene inalterado durante el paso por el tubo digestivo. Así, alrededor del 30% de los triglicéridos de los alimentos no se digiere, no se absorbe, con lo que se produce un déficit calórico adicional al de la dieta sola. Fuente: Tratamiento farmacológico contra la obesidad (Londoño 2012)

3.2- Hormonas intestinales que interviene en la regulación del apetito

La ingesta de alimentos induce la activación de múltiples respuestas fisiológicas que proporciona señales neuronales y endócrinas, reguladoras de la digestión, absorción y asimilación de los nutrientes ingeridos (Navia, 2006)

Se ha reconocido la capacidad del sistema digestivo de actuar como un órgano endocrino mediante señales moleculares que pueden actuar localmente integrando y regulando la actividad de los órganos que intervienen en la digestión de los alimentos y la correspondiente absorción de los nutrientes; y también a distancia, modificando el trabajo de neuronas especializadas que se agrupan en el núcleo situado en el hipotálamo y que tienen que ver con el apetito y la saciedad. Estas hormonas se liberan al torrente mesentérico que irriga el tracto digestivo, atraviesan toda la circulación arterial, y regresan a la mucosa gastrointestinal para estimular la producción de los jugos digestivos, por un lado, y el peristaltismo por el otro. (Ochoa, 2012)

El hambre, el apetito, la saciedad y el balance energético se regulan por un sistema neuroendocrino redundante que se integra a nivel del hipotálamo. Este sistema consiste en una densa y compleja red de circuitos neurohormonales donde se cruzan señales moleculares de origen tanto periférico como central, de corta como de larga duración; y que concurren junto con otros factores sensoriales, mecánicos y cognoscitivos. (Ochoa, 2014)

3.2.1- El eje intestino-cerebro

En los últimos veinte años el esfuerzo de los investigadores se centraliza en entender como el organismo regula la ingesta de alimento y que sustancias corporales participan en dicha homeostasis. En trabajos recientes se están enfocando en el estudio del sistema gastro-entero-pancreático, ya que se han identificado en el intestino una serie de hormonas que coordinan varias funciones involucradas en la regulación de la ingesta de alimentos. Estas hormonas endocrinas envían señales al cerebro para dar por terminada una comida o para consumir más alimentos. Por eso esta red de comunicación se conoce como eje intestino-cerebro; a continuación se describe el mecanismo de acción de las hormonas que interviene en la regulación de la alimentación y las principales áreas cerebrales que tienen que ver con la homeostasis alimentaria y el peso corporal. (Londoño 2012; Pascual-Leone 2004, Houssay, 2010)

Las señales periféricas que controlan la homeostasis energética son múltiples, pero todas se integran en el hipotálamo. El hipotálamo es la principal zona del sistema nervioso central (SNC) que acoge la señalización neurohormonal involucrada en la regulación de las sensaciones del hambre, el apetito y la saciedad, y regula las interacciones que sostienen entre sí las diferentes regiones del cerebro involucradas en la conducta alimentaria del hombre. En el hipotálamo se reconoce el núcleo arcuato por el importante papel que juega en el control de la ingestión de alimentos debido a la presencia de neuronas que poseen receptores específicos para una gran variedad de señales neurohormonales de diverso origen. El núcleo arcuato descansa cerca de la barrera hematoencefálica. Por consiguiente, las poblaciones neuronales que residen en esta área son exquisitamente sensibles a los mensajeros bioquímicos que circulan en la sangre, como la leptina, la insulina y la grelina, las cuales pueden atravesar el epéndimo por difusión desde el líquido cefalorraquídeo. En el núcleo arcuato (núcleos infundibular) se reconocen 2 regiones con funciones contrapuestas en cuanto a la regulación de las sensaciones del hambre, el apetito y la saciedad. La primera de estas regiones, ubicada en la parte más ventral y central del núcleo, se ha especializado en el control del apetito, e incorpora neuronas que al ser activadas causan hambre y búsqueda del alimento. La segunda de las regiones del núcleo se ubica en la parte central del mismo, y una vez activadas, producen saciedad y rechazo del alimento. Sin embargo, el núcleo arcuato no es el único responsable del control de la conducta alimentaria del ser humano. Otras regiones del hipotálamo intervienen en la regulación central de las sensaciones del hambre y el apetito, como el núcleo del tracto solitario y el área postrema. (Ochoa, 2014, Houssay, 2010)

3.2.2- Generalidades sobre el mecanismo de regulación alimentaria

El control del peso corporal ha suscitado gran interés en el entorno científico desde siempre. En un principio se pensó que el control del apetito era un proceso regulado exclusivamente en el sistema nervioso central. A partir de experimentos en los que se lesionaban o estimulaban distintas regiones cerebrales, se demostró la importancia en la ingesta de ciertos núcleos hipotalámicos, como el hipotálamo lateral o el núcleo ventromedial. Así se estableció la teoría dual, que postulaba la existencia de un centro del hambre y un centro de la saciedad. Más adelante se descubrió que en este proceso estaban implicados otros núcleos y regiones cerebrales extrahipotalámicas. Con el tiempo, se determinó que la regulación de la ingesta no era un proceso exclusivo del sistema nervioso central, sino que en él también participaban señales periféricas. Estas señales periféricas llegan al sistema nervioso central por vía neuronal (a través del nervio vago) o por vía humoral (como secreciones endocrinas que se vierten al torrente sanguíneo). (Álvarez Crespo, 2009; Houssay, 2010)

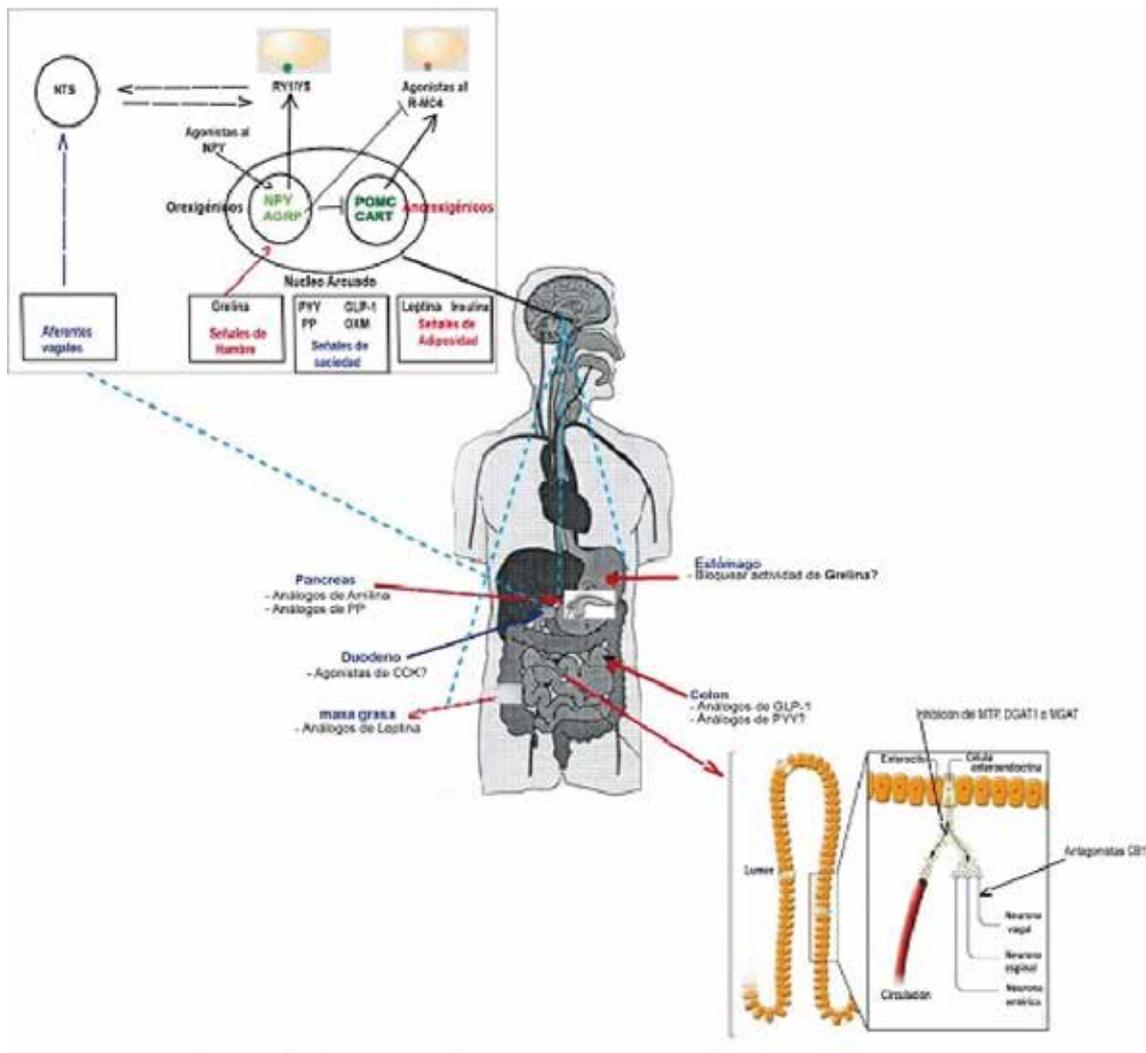


Figura 8 Regulación de la ingesta alimentaria por péptidos gastrointestinales, y hormonas a nivel central y periférico. Fuente: Tratamiento farmacológico contra la obesidad; (Londoño 2012)

En la figura 8 se observan cómo las señales que estimulan las respuestas en la regulación de la ingesta en el cerebro provienen de los órganos digestivos y del tejido adiposo, los cuales constituyen indicadores a corto plazo del estado alimenticio (a excepción de la leptina, que funciona como una señal a largo plazo). (Londoño 2012)

3.2.3- Hormonas gastrointestinales y su interacción con el sistema nervioso central

Sabemos que el tracto gastrointestinal (GI) no sólo es un sistema donde se almacenan y se procesan los alimentos, sino que también es determinante en su propia regulación, en el control de la ingesta y en el balance energético. Sin embargo, no ha sido hasta tiempos más recientes cuando se han identificado las señales que participan en esta regulación. Existen numerosos péptidos que son liberados desde el estómago o el intestino y participan en las sensaciones de saciedad o de hambre, que por vía neuronal o humoral van a originar la activación de diferentes regiones cerebrales, induciendo la ingesta o su cese. Se establece así una conexión recíproca entre cerebro y tracto GI. Estos péptidos de origen GI son en su mayoría señales de saciedad, y su descubrimiento ha supuesto un enorme avance científico en el campo del desarrollo de fármacos antiobesidad. (Álvarez Crespo, 2009)

Así entonces, la saciedad per se previene el sobreconsumo, se presenta gastrointestinalmente (GI) en varios sitios (estómago, intestino delgado proximal, colon, páncreas) y la comida evoca la sensación de saciedad por dos efectos principales en el tracto gastrointestinal: la distensión gástrica y la liberación de péptidos de las células enteroendócrinas. Asimismo, el tallo cerebral es el principal centro y por lo tanto recibe las “entradas” de las señales de saciedad que actúan a corto plazo, las cuales son transmitidas por vía neuronal (proyecciones al nervio vago al núcleo del tracto solitario o NTS) y hormonal (mediante péptidos intestinales que actúan en el hipotálamo y el área postrema o AP. Estos péptidos transmiten señales de “saciedad” porque promueven la terminación de la comida y afectan la ingesta de alimento si se libera entre las comidas. (Londoño 2012; Pascual. 2004)

3.2.3.1- Amilina

La amilina es un péptido de 37 aminoácidos, coliberado, con la insulina, en las células β pancreáticas después de la ingesta. Los principales sitios de acción se localizan en el tallo cerebral y en el área postrema, en la que se presentan funciones anoréxicas centrales. (Londoño, 2012)

Las acciones biológicas de la amilina son la inhibición de la secreción de glucagón, el estímulo sobre el eje renina angiotensina, el retraso del vaciamiento gástrico, la inhibición sobre los centros hipotalámicos reguladores del apetito, la reabsorción renal de iones, el incremento de la secreción de bicarbonato de sodio y la inhibición de la secreción de pepsina y, (Londoño, 2012). La amilina puede actuar como hormona parácrina. Asimismo, el origen pancreático y el hecho de que sea cosecretada con la insulina indican que podría ejercer una función en la regulación del metabolismo de la glucosa. Además, su homología con la calcitonina y los neuropéptidos CGRP sugiere una acción hormonal en el metabolismo del calcio. Hasta la actualidad, se han descrito efectos biológicos de la amilina en el músculo esquelético, el hígado, el páncreas, el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central, el metabolismo óseo y el sistema cardiovascular. La amilina actuaría como un inhibidor no competitivo de la insulina y disminuiría la acumulación de glucógeno inducida por esta hormona. Así, inhibe la síntesis de glucógeno y estimula la glucogenólisis, a través de la activación de la glucógeno sintasa y la inhibición de la glucógeno fosforilasa, respectivamente, produciéndose ambas acciones a través de mecanismos de fosforilación independientes del AMP cíclico (Brandan, 2011).

3.2.3.2- Peptido YY (PYY)

El PYY es un polipéptido de 36 aminoácidos sintetizados por las células enteroendócrinas tipo L, sobre todo en el intestino distal. Entre sus funciones se le conoce la de inhibir la secreción pancreática, la contracción de la vesícula, la motilidad gastrointestinal y el incremento de la secreción de ácido gástrico, la absorción de electrolitos y su absorción en el íleon. (Londoño, 2012)

La concentración plasmática de PYY es baja por la mañana aumentando después del desayuno, y llega a su pico después de la ingesta de alimentos en la tarde. (Jaime, 2005)

Actualmente se han identificado dos variantes moleculares del péptido YY, la variante 1-36 y la variante 3-36. De ellas dos, la primera es la más activa metabólicamente. Se ha comprobado que el péptido YY, y específicamente el subtipo 3-36, tiene la capacidad de disminuir en un 36% el volumen de alimento

ingerido de forma inmediata, y en un 33% el volumen acumulado de 24 horas (Ochoa, 2014) tiene un efecto anorexigénico, reduce la ingesta de alimento a través de su acción en los centros de regulación de la conducta alimentaria en el hipotálamo (Jaime, 2005). La actividad del péptido YY contrarresta y contrarregula la del neuropéptido Y, al cual inhibe de forma directa. (Ochoa, 2014; Houssay, 2010)

Los efectos anorexigénicos son mediados por el receptor Y2, el cual se encuentra en el sistema nervioso central (SNC) y en las vías aferentes vagales e inhiben la liberación de las neuronas que expresan al neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arcuato. (Londoño, 2012)

Existen cinco receptores (Y1, Y2, Y4, Y5 e Y6) que median la acción de PYY, NPY y PP. La activación de estos receptores Y, miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G, causan la inducción de respuestas inhibitorias, como la degradación del adenosinmonofosfato cíclico (AMPC). Los subtipos de receptores difieren en su distribución, su función y su afinidad por PYY, NPY y PP. El PYY₁₋₃₆ se une a los receptores Y1, Y2 e Y5 y con menor afinidad a Y4, mientras que PYY₃₋₃₆ tiene una alta afinidad por el receptor Y2 y una moderada afinidad por el receptor Y5¹¹. Los receptores Y2 están distribuidos en el hipotálamo, principalmente en el núcleo arcuato, el hipocampo, el intestino y los cuerpos neuronales de los ganglios vagales. (Palop, 2009)

El PYY produce saciedad a través de la inhibición de las neuronas orexígenas productoras de NPY y *agouti related peptide* (AGRP), y de la activación de las neuronas anorexígenas productoras de proopiomelanocortina (POMC) del núcleo arcuato. En concreto, el PYY₃₋₃₆ periférico inhibe la ingesta a través de la activación del receptor Y2 en el núcleo arcuato, zona asequible para las hormonas circulantes. El receptor Y2 es un receptor presináptico inhibitorio¹⁸. El ARNm de este receptor se expresa en más del 80% de las neuronas del núcleo arcuato productoras de NPY¹⁹. Además, el PYY₃₋₃₆ también inhibe la actividad eléctrica de las terminales nerviosas de NPY, y da lugar a una activación de las neuronas productoras de POMC adyacentes¹⁸. Por otra parte, es a través de los receptores Y2 de las terminaciones vagales aferentes que el PYY₃₋₃₆ periférico transmite la señal de saciedad al cerebro¹². Al contrario de lo que ocurre con la administración periférica de PYY, la inyección intraventricular de PYY en ratas estimula la ingesta²⁰. Se cree que este efecto orexígeno de PYY estaría mediado por la activación de los receptores Y1 e Y²¹. (Palop, 2009; Houssay, 2010)

3.2.3.3- Polipéptido pancreático

Es un polipéptido de 36 aminoácidos pertenece a una familia de péptidos neuroendocrinos relacionados estructuralmente, que engloba el péptido YY (PYY) y neuropéptido Y (NPY). Estos se encuentran en muchas neuronas, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Deriva de un precursor o propolipéptido pancreático, que da también origen a un segundo péptido cosecretor, el icosapéptido, del que no se ha descrito ninguna actividad biológica. (Brandan, 2006)

Es secretado por las células PP o F del islote, más abundantes en la cabeza del páncreas, en la zona más próxima al duodeno, y que deriva ontogénicamente del lóbulo ventral. Se encuentran en la periferia del islote, o en pequeños nidos celulares entre el tejido exocrino. (Brandan, 2006)

También se sintetiza fuera del páncreas en ileon terminal, colon, recto y sistema nervioso central y periférico. Existen varios factores que influyen en la secreción del polipéptido pancreático. Se produce un incremento rápido del mismo con la ingesta. Las proteínas son el estímulo más potente, mientras que las grasas son ligeramente menos eficaces. Existe también un incremento plasmático tras la administración de glucosa por vía oral, o tras la hipoglucemia inducida por la insulina, sin embargo, la glucosa endovenosa puede disminuir sus niveles o no producir ninguna variación dependiendo de la duración de la infusión. Respecto a la edad, los niveles de polipéptido pancreático aumentan con la misma. Otros factores que elevan los niveles de polipéptido pancreático son las hormonas gastrointestinales, el estrés y el ejercicio. Respecto a los factores inhibidores, además de la glucosa endovenosa, se encuentra la somatostatina. (Brandan, 2006)

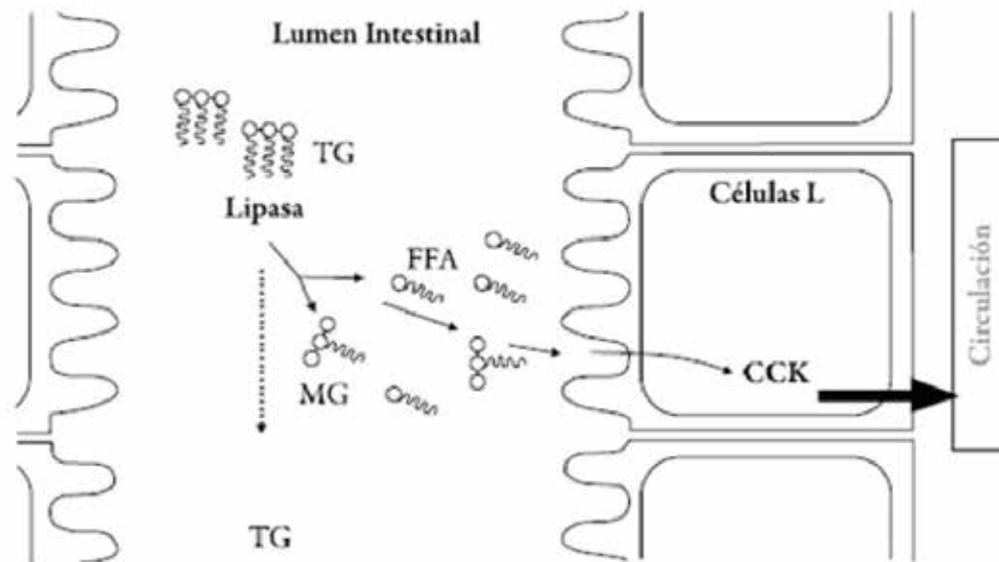
Posee una mayor afinidad con el receptor Y4 en el tallo cerebral y en el hipotálamo. Su secreción estimula la vía colinérgica vagal, la ingesta proteica y de grasas, la distensión gástrica y algunas hormonas intestinales (gastrina, secretina). Los niveles plasmáticos postprandiales son proporcionales a la ingesta

calórica y pueden aumentar con la edad, algunas enfermedades como la diabetes y el cáncer de páncreas, es estrés y el ejercicio. Su secreción, por otra parte, ayuda a controlar la secreción pancreática, inhibe la secreción de insulina, modula la motilidad gastrointestinal, inhibe la contracción del íleon y afecta las funciones metabólicas (glucogenólisis). (Londoño, 2012)

polipéptido pancreático ejerce su efecto principalmente por inducir saciedad por vía periférica, de modo que suprime la ingesta alimentaria y el vaciamiento gástrico. Asimismo, activa neuronas en el área postrema, en la que abundan los receptores Y4, por lo cual incrementa la expresión hipotalámica de NPY y el consumo de oxígeno y la administración por vía central incrementa la ingesta alimentaria y el vaciamiento gástrico (acción orexigénica). (Londoño, 2012)

3.2.3.4- Colecistoquinina (CCK)

La colecistoquinina o CCK es un péptido hormonal secretado por las células L en la parte proximal del intestino delgado (duodeno) que induce una señal de saciedad al cerebro. Siguiendo el consumo de los nutrientes, los niveles de CCK circulante comienzan a incrementarse de manera bifásica a los 15 minutos, alcanzando un pico aproximadamente a los 25 minutos y permanecen elevados durante 3 horas. (Figura 5). (Álvarez Crespo, 2009)



FFA: ácidos grasos libres; MG, monoglicéridos; TG, triglicéridos

Figura 9. Los triglicéridos provenientes de una comida con dieta en grasa son hidrolizados por las lipas a monoglicéridos y ácidos grasos libres. La generación de ácidos grasos libres de cadena larga es un paso crucial para la estimulación y la liberación de CCK. Fuente: Tratamiento farmacológico contra la obesidad; (Londoño 2012)

Este péptido presenta dos receptores que se encuentran acoplados a proteínas G. Uno de ellos es el CCK-1, que se halla principalmente en el tracto gastrointestinal y las vías aferentes vagales, donde la CCK causa una sensación de saciedad mediada por este receptor, mientras que el CCK-2 se encuentra predominantemente en el cerebro. (Londoño 2012; Álvarez Crespo, 2009)

La liberación de colecistoquinina se lleva a cabo por diferentes estímulos que provocan diversas sustancias presentes en la luz intestinal que en orden de importancia son los siguientes:

- Peptonas
- Ácidos grasos
- Ácido clorhídrico
- Aminoácidos esenciales (fenilalanina, valina y metionina)
- Progesterona

Durante la digestión el duodeno libera colecistoquinina en respuesta a la entrada del quimo, y a través de receptores de tipo CCK-1 disminuye el grado de llenado gástrico y contribuye a la distensión del estómago. Por otra parte, las sustancias derivadas de la digestión de los alimentos por sí mismas estimulan la liberación de colecistoquinina cerebral al actuar sobre los receptores de tipo CCK-2 que se encuentra en el cerebro, ejerciendo un efecto anorexígeno. (Jiménez, 2006)

Las acciones fisiológicas de la colecistoquinina son en esófago, inhibe la contracción del esfínter esofágico inferior; en el estómago, inhibe el vaciamiento gástrico y estimula su secreción; en el intestino delgado, aumenta la secreción de glándulas de Brunner, inhibe la absorción de agua, sodio, potasio y cloro en el yeyuno e íleon y estimula la actividad motora del intestino; en el páncreas estimula la producción de enzimas pancreáticas, aumenta el trofismo de las células de los acinos y conductos exocrinos pancreáticos, estimula la liberación de insulina, calcitonina, refuerza la acción de la secretina estimulando la producción de agua y bicarbonato; en la vesícula biliar y vías biliares, estimula la vesícula biliar y la excreción de bilis hepática, inhibe la contracción del esfínter de Oddi. (Jiménez, 2006)

Las neuronas aferentes inervan el intestino, y algunas terminaciones de sus axones están intercaladas entre las células enteroendócrinas. Se cree que estas terminaciones nerviosas contienen receptores de algunos de los mensajeros peptídicos secretados como respuesta a determinados nutrientes en el lumen. A manera de ejemplo, la CCK secretada en las células intestinales I interactúa con los receptores CCK-1 (anteriormente llamados receptores CCK-A) en las terminaciones de las fibras sensoriales del nervio vago, lo que provoca un aumento de la actividad mediante la generación de potenciales de acción. El nervio vago activado, a su vez, estimula a las células del tallo cerebral, lo cual evoca reflejos que controlan la función gastrointestinal y envía señales a otras áreas cerebrales que hacen que una persona deje de comer. Por ende, la saciedad provocada por CCK y otros péptidos gastrointestinales puede considerarse como un reflejo neuroendocrino. (Strader, 2005)

3.2.3.5- Ghrelina

Es un polipéptido de 28 aminoácidos liberado por las células gástricas. En contraste con las demás hormonas gastrointestinales, la ghrelina estimula la ingesta de alimento tanto en las vías aferentes vagales como en el núcleo arcuato del hipotálamo. Esta hormona se secreta de manera pulsátil y varía notablemente en el transcurso del día. (Londoño 2012)

Aun cuando no es una hormona de saciedad gastrointestinal, la ghrelina debe incluirse en cualquier trabajo sobre las hormonas intestinales que afectan la ingesta de alimentos. La ghrelina se sintetiza y se secreta en la región del fondo gástrico y se le ha identificado como el ligando endógeno del receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento. El ayuno aumenta los niveles plasmáticos de ghrelina y la ghrelina exógena tiene potentes propiedades orexigénicas cuando se le administra periférica o centralmente. También se ha relacionado a la ghrelina con los aspectos previos a la ingesta de alimentos porque sus niveles máximos se observan poco antes de la hora de los alimentos programados y dichos niveles caen poco después de las comidas. (Strader, 2005)

Su nombre, en inglés es ghrelina, castellanizado como ghrelina, en el que las dos primeras letras Gh son las iniciales de la hormona del crecimiento, ya que la ghrelina, está muy relacionada con ella. (Jiménez, 2006)

Se ha visto que la administración de ghrelina, sea por vía central o periférica, produce aumento de peso, y los niveles altos de la hormona mejoran el aprendizaje, pero si son muy altos afectan la ingesta de comida. (Londoño 2012)

Estudios recientes indican que la ghrelina activa el circuito de búsqueda de la recompensa e incrementa el valor palatable de los alimentos. (Londoño 2012)

La ghrelina ejerce varias acciones a nivel central estimula la secreción de GH, prolactina y ACTH, en una proporción mayor que el GHRH; estimula a neuronas que expresan el neuropéptido Y y las orexinas A y B, ejerciendo una acción orexígena (estimula la ingesta de alimentos y produce aumento de peso); también estimula la motilidad y acidez gástrica. Se ha demostrado que las concentraciones de ghrelina se

incrementan antes de comenzar a comer, siendo una de las señales que iniciarían la ingesta de alimentos. Una vez que se produce la ingesta, sus concentraciones disminuyen. (Brandan, 2011)

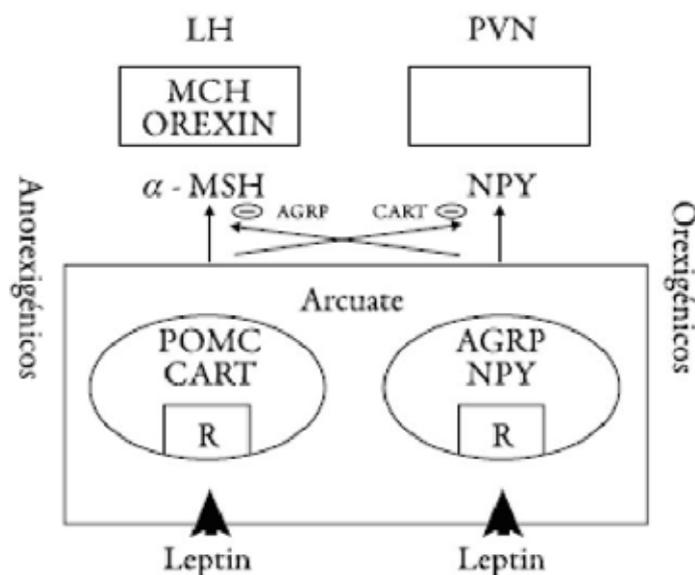
3.2.3.6- Leptina

La leptina (cuyo nombre viene del griego leptos, que equivale a “delgado”) se trata de una proteína de 146 aminoácidos que se sintetiza fundamentalmente en el tejido adiposo (aunque también el estómago es capaz de producir pequeñas pero significativas de la misma), y cuyo principal sitio de acción es el hipotálamo y que, además de inhibir la ingestión de alimentos y regular el peso corporal a largo plazo, participa en la regulación del gasto energético y los procesos de lipólisis. (Ochoa, 2014; Pascual, 2004)

Cuando se inyecta leptina exógena en roedores con obesidad genética o inducida por la dieta disminuyen el peso corporal y la adiposidad; mejora el control metabólico por una regulación central o utilizando vías efectoras periféricas. Se ha observado que las concentraciones séricas de esta hormona se correlacionan de manera positiva con la masa de tejido adiposo. Aunque la leptina es una señal circulante que reduce el apetito sobre todo por acción central, en general los sujetos obesos presentan concentraciones inusualmente altas de leptina circulante y por consiguiente se desarrolla la resistencia a esta hormona. (Pascual, 2004)

Mediante la leptina el hipotálamo ejerce un efecto controlador del estado nutricional del organismo, modula la ingestión de alimentos, y contrarresta un potencial balance energético positivo.³² Para ello, la leptina provoca la activación de los sistemas efectores catabólicos, quienes, a su vez, provocarán la reducción de la adiposidad a través de la inhibición del apetito (efecto anorexígeno), estimulando con ello el gasto energético; y la inhabilitación de los sistemas efectores anabólicos que se ocupan del aumento de la adiposidad corporal por la vía del aumento del apetito, favoreciendo así la lipólisis a nivel del tejido adiposo. (Ochoa, 2014; Hernández, 2015)

El receptor de leptina está presente en los núcleos arcuato y paraventricular (PVN); en las áreas hipotalámicas ventromedial (VMH), lateral (LH) y dorso medial (DMH). Así, la leptina es una hormona clave en la regulación a largo plazo de la ingesta de alimentos y de la homeostasis del peso corporal (Figura 10). (Hernández, 2015)



LH: hipotálamo lateral; PVN: núcleo paraventricular.

Figura 10. Mecanismo de regulación de la ingesta alimentaria por parte de la leptina
Fuente: Tratamiento farmacológico contra la obesidad; (Londoño 2012)

La señal adipostática se da cuando hay ingesta de alimentos, por lo cual se estimula la producción de leptina y esta a su vez activa las neuronas que liberan hormonas inhibitoras de la ingesta alimentaria (pro-opiomelanocortina, POMC), precursor del neuropéptido α -MSH (hormona estimulante de melanocitos) que ejerce su efecto anorexígeno uniéndose a los receptores de melanocortina MC_3 y MC_4 y, por lo tanto, inhibiendo la acción tanto de la proteína relacionada con agouti como la CART (la transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina); cuando hay poca leptina en dicho núcleo dentro del hipotálamo se activan las neuronas que liberan hormonas inductoras del hambre, como lo son el neuropéptido y la proteína r-agouti (Agrp), un potente antagonista de los receptores de melanocortina MC_3 y MC_4 . (Manuel, 2012; Zavala, 2008)

Lo habitual es que los individuos obesos tengan niveles más elevados de leptina circulante, ya que tienen más tejido adiposo y desarrollan resistencia a los efectos de saciedad de la leptina. Su resistencia podría deberse a defectos en el sistema que transporta al SNC o bien en las vías de transducción pos-receptores de la leptina. (Manuel, 2012; Zavala, 2008)

En la Figura 11 se observan las señales que inducen un estado de saciedad (ej. CCK). El efecto de saciedad de CCK involucra la activación de las fibras aferentes vagales que terminan en el NTS (vía 1). La leptina puede actuar directamente en el NTS, o en el núcleo dorsal motor del nervio vago incluso influenciar la respuesta del CCK, o finalmente mediante la activación de las neuronas POMC para inducir saciedad en el VMH (Figura 11, vía 2) (Londoño 2012)

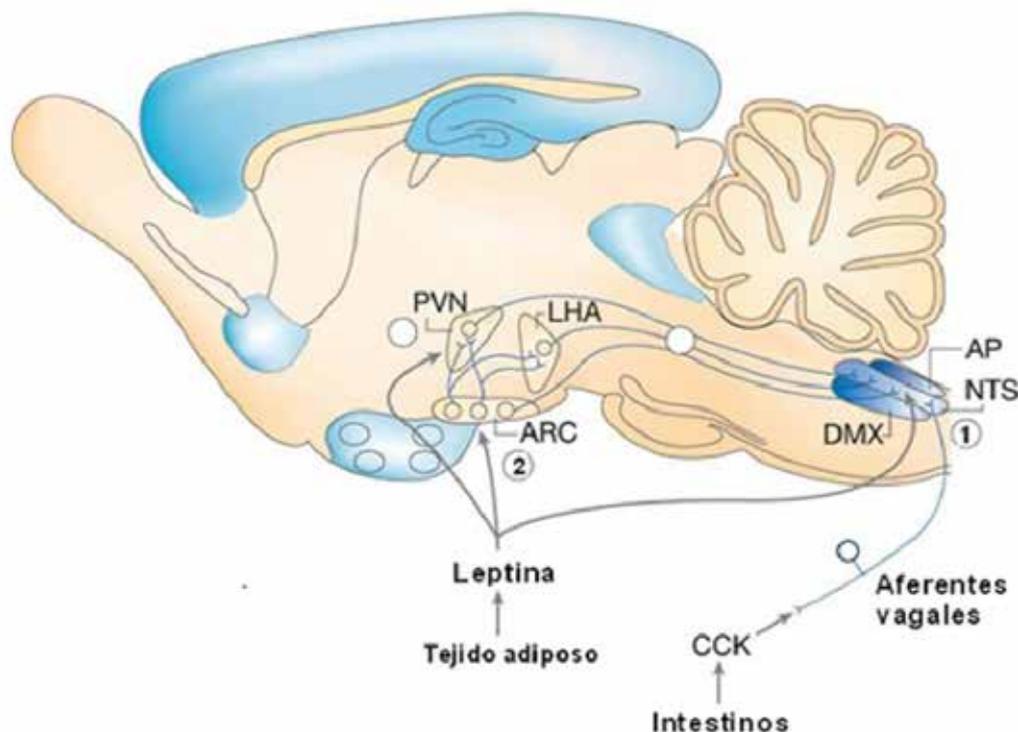


Figura 11. Integración de las señales periféricas (CCK) (vía 1) con los factores humorales (leptina) (vía 2) para regular la ingesta de alimentos. Fuente: Tratamiento farmacológico contra la obesidad; (Londoño 2012).

3.2.3.7- Incretinas

La atención de los investigadores se ha dirigido ahora a péptidos sintetizados en la mucosa duodenoyeyunal que se han revelado como moduladores de la producción pancreática de insulina, y con ello, de la concentración sérica de glucosa. Estos péptidos son el péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulina trópico dependiente de glucosa (GIP), y se reconocen conjuntamente con el nombre de incretinas. Estas hormonas intestinales se segregan en forma nutriente-dependiente (esto es: en cantidades mayores a medida que aumenta la presencia de nutrientes en la luz intestinal), y estimulan la secreción pancreática de insulina dependiente de glucosa. Ambos péptidos también estimulan la prolife-

ración de las células β de los islotes pancreáticos, e inhiben la apoptosis, asegurando así el crecimiento de la masa pancreática hormonalmente activa. (Ochoa, 2012, Quintanilla-García, 2010; Aguado, 2010)

En particular, el GLP-1 puede controlar la glicemia a través de mecanismos adicionales como la estimulación de sensores de glucosa, e inhibición del vaciamiento gástrico, la ingestión de alimentos y la secreción de glucagón. El GLP-1 estimula también la producción de insulina, con reducción concomitante de las cifras séricas de glucosa, en los diabéticos tipo II. Estas acciones biológicas de las incretinas han realizado las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas de los receptores del GLP-1 en el tratamiento de la diabetes tipo II. (Ochoa 2012; Quintanilla-García, 2010)

3.3- Incretinas

La secreción de insulina después de la ingestión de alimentos depende no sólo de la glicemia, sino también del efecto insulínico de las incretinas. La glucosa presente en la luz intestinal estimula la secreción mucosal de incretinas, las que a su vez, promueven la secreción pancreática de insulina. La secreción de insulina estimulada por la glucosa luminal es más intensa que si la misma dosis de glucosa se administra por vía endovenosa, en lo que se ha dado en llamar el "efecto incretina". (Ochoa, 2012; Granell, 2006; Roblejo, 2012)

Las incretinas son también potentes señales anorexígenas, son hormonas producidas en el intestino en respuesta a la ingestión de alimentos, estimulan la síntesis de insulina al ponerse los nutrientes en contacto con la mucosa yeyunal, disminuyen el vaciamiento gástrico, y reducen la sensación de apetito. (Ochoa, 2014; Roblejo, 2012)

El término incretina, por tanto, corresponde a aquellos factores liberados por el intestino tras la absorción de glucosa y otros nutrientes, que actúan directamente en el páncreas estimulando su secreción endocrina, concretamente la de insulina. Por ello, el concepto incretina está muy relacionado con el eje entero-insular propuesto por Unger y Eisentraut en 1969, el cual comprende a todos aquellos estímulos que, partiendo del intestino delgado, inciden por distintas vías, incluida la nerviosa, en el islote de Langerhans, afectando a la liberación de sus distintas hormonas. (Navia, 2006; Roblejo, 2012)

Las incretinas difieren entre sí respecto del sitio de síntesis. Mientras el GIP (glucose dependent insulinotropic peptide; péptido insulínico dependiente de glucosa) es sintetizado y liberado por las células K del duodeno, el GLP-1 (glucagon like peptide-1; péptido similar al glucagón) es un producto de la actividad hormonal de las células L del íleo distal, como el producto de la transcripción del gen del pro-glucagón; se secreta rápidamente después de la ingestión de alimentos y la concentración del péptido crecen de forma proporcional a la energía ingerida. El GLP-1 tiene efecto sacietógeno y probablemente afecta el peso a largo plazo. (Tabla 2) (Ochoa, 2012; Roblejo, 2012)

El GIP es un péptido con 42 aminoácidos, que se produce predominantemente en las células K del duodeno, en el extremo proximal del intestino delgado, aunque también se localiza en el sistema nervioso central, donde participa en el control de la supervivencia celular. El estímulo más importante para su secreción son los nutrientes, de forma que en el ayuno sus niveles permanecen bajos, y aumentan en pocos minutos tras la comida. (Navia, 2006)

El GLP-1 (acrónimo derivado de *péptido similar al glucagón tipo 1*) es la incretina más estudiada en la actualidad, péptido de 30-31 aminoácidos. El GLP-1 es una hormona producida en el sistema nervioso central y las células L del íleo, y es secretada de manera proporcional al ingreso energético. El GLP-1 ejerce efecto sacietógeno y posiblemente afecta a largo plazo el peso corporal. La secreción de GLP-1 en respuesta a la ingestión de alimentos está reducida en obesos, y se ha concluido que la pérdida de peso puede normalizar los niveles séricos de esta incretina. (Ochoa, 2014; Granell, 2006)

Los receptores de GLP-1 (GLP-1r, por sus siglas en inglés) se encuentran en la periferia (intestino y páncreas endocrino) y están diseminados por todo el sistema nervioso central.

Aunque GLP-1 se secreta rápidamente en el íleon durante las comidas, el proceso no depende del contacto real de los nutrientes con las células L endocrinas. Más bien se cree que el mecanismo es conse-

cuencia de las señales neurales o humorales provenientes del intestino proximal. Dado que GLP-1 inhibe la motilidad gastrointestinal, reduce las secreciones gastrointestinales, y atenúa el vaciamiento gástrico, se le considera como uno de los principales componentes del “freno ileal”, un mecanismo de retroalimentación inhibitor que regula el tránsito de los nutrientes a través del tracto gastrointestinal. (Strader, 2005)

GLP-1 también reduce la ingesta de alimentos, las acciones anoréxicas de GLP-1 probablemente están mediadas por mecanismos tanto periféricos como centrales. Existe un grupo de neuronas en el tallo cerebral que sintetizan GLP-1 y que se proyectan hacia áreas hipotalámicas y del tallo cerebral que son importantes para el control de la homeostasis energética. (Strader, 2005)

Ambos, el GIP y el GLP-1, estimulan la secreción de insulina de forma dependiente a la glucosa, por activación de una proteína G específica acoplada al receptor que se expresa directamente en la célula β . El mecanismo por el cual ambas incretinas activan la secreción de insulina sólo a altas concentraciones de glucosa, se desconoce por el momento, pero su efecto está acoplado a la adenilato ciclasa, a un incremento del $[Ca^{2+}]_i$ y al flujo de ácido araquidónico, y en su acción se activan rutas dependientes de factores de crecimiento como la de las MAPKs (ERK 1 y 2), la PI3K o la PKB (AKT). El GIP, además de insulino-trópico, muestra cierta acción proliferativa y antiapoptótica en la célula β del islote pancreático. (Navia, 2006)

Además de la influencia en la síntesis y liberación de la insulina ante la llegada de los nutrientes a la luz intestinal, el GIP actúa sobre el tejido adiposo para facilitar la deposición eficiente de la grasa absorbida, y por lo tanto, puede servir como un estímulo obesogénico. Por su parte, el GLP-1 tiene efectos específicos sobre las células α del páncreas, el hipotálamo y los sistemas cardiovasculares y gastrointestinales, además de los mencionados más arriba. Aparte del control del hambre, el GLP-1 también aumenta la secreción pancreática de insulina por estimulación de la transcripción del gen de la hormona, y potencia todos los pasos de su biosíntesis. Además, el GLP-1 reduce la motilidad gástrica y la secreción pancreática de glucagón. Por otra parte el GLP-1 induce la proliferación y neogénesis de la célula β del islote pancreático, e inhibe su apoptosis; lo que sugiere un efecto protector de la reserva funcional de esta glándula. El GLP-1 mejora el uso tisular de glucosa y disminuye la producción hepática de glucosa, en consecuencia, el GLP-1 juega un importante papel en la homeostasis de la glucosa, y evita el incremento del peso corporal. (Ochoa, 2012)

Características fundamentales de las principales incretinas

	GIP	GLP-1
Péptidos	42 aa	30-31 aa
Secreción	Célula-K, duodeno y yeyuno proximal	Célula-L, ileon y colon
Estimulados por	Ingesta oral de nutrientes (HC y lípidos)	Ingesta oral de nutrientes
Metabolizados por	DPP-IV	DPP-IV
Efectos sobre la secreción insulínica	Estímulo	Estímulo
Efectos sobre el vaciado gástrico	Aumentado?	Enlentecido
Efectos sobre la proliferación de la célula beta	Estímulo (estudios celulares)	Estímulo (estudios celulares)
Efectos sobre la secreción de glucagón	No significativos	Supresión
Efectos sobre la ingesta de alimentos	No significativos	Reducirla
Efectos sobre la secreción de insulina	?	Mejoría?
Secreción en la DM 2	Preservado	Defectuoso
Respuesta insulínica tras el uso exógeno en la DM 2	Defectuoso	Preservado

DM 2: diabetes mellitus tipo 2; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido-1 similar al glucagón; HC: hidratos de carbono.

Tabla 2. Fuente: Generalidades e interacciones incretina - nutrientes; (López, 2007)

La rápida actuación de la DPP-4 explica la corta vida media de estos péptidos intestinales, dicho compuesto es una enzima homodimera que remueve selectivamente el dipéptido del extremo amino de aquellos péptidos que poseen prolina o alanina en la segunda posición. Entre los sustratos naturales de la DPP-4 se encuentran entre ellas las incretinas (Figura 12.)

La DPP-4 se encuentra en las células epiteliales de los túbulos contorneados proximal del riñón, en el intestino delgado y grueso como también en los hepatocitos. (Navia, 2006)

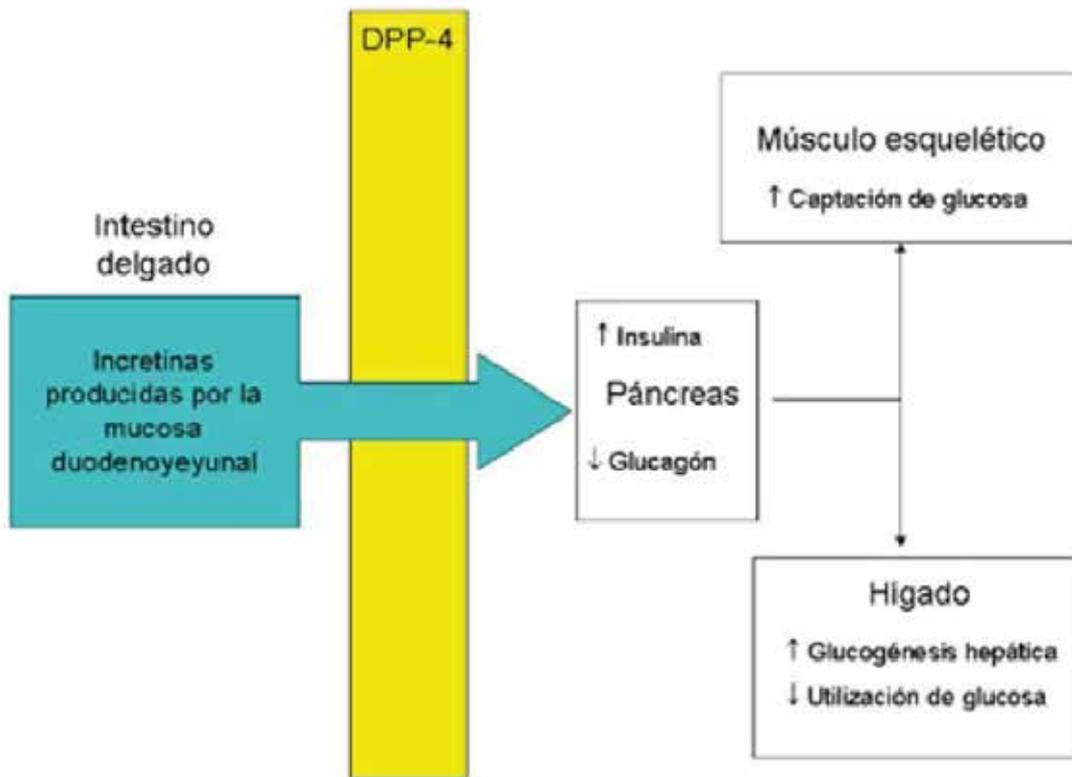


Figura 12. Acción de la DPP-4 Fuente: El intestino delgado, las incretinas y el metabolismo glucídico en la diabetes mellitus (Ochoa, 2012)

El efecto de las incretinas es muy breve debido a que inmediatamente después de ser liberadas a la circulación son inactivadas por la DPP4, que pertenece al grupo de las proteasas séricas, enzima con amplia distribución en el organismo y niveles particularmente elevados en el hígado, riñón e intestino. Aunque existen numerosos péptidos que pueden ser metabolizados por esta enzima, los principales blancos son las hormonas gastrointestinales GLP1 y GIP. La inactivación la ejerce al unirse a los dipéptidos N-terminal (His⁷-Ala⁸) del GLP1, 7-36 para dar origen a su metabolito inactivo GLP1, 9-36. En relación con el GIP, 1-42, su inhibición por la DPP4 produce el metabolito inactivo, 3-43; ambos son eliminados por vía renal. Esta inactivación realizada por la enzima es un objeto terapéutico, ya que si bloqueamos su efecto logramos que la vida media de ambas hormonas gastrointestinales sea más prolongada y así su acción se lleva a cabo con mayor eficiencia. Los inhibidores de la DPP4 son, actualmente, parte del arsenal terapéutico con el que contamos para alcanzar niveles endógenos mayores de GLP1. (Quintanilla-García, 2010)

3.4- Acción del GLP-1 en el organismo

Al péptido GLP-1 se le han reconocido diversas funciones actuando sobre diferentes tejidos y sistemas: células β pancreáticas (efecto incretina, trófico, antiapoptótico y estimulante de la lipólisis) y células alfa pancreáticas (inhibiendo la secreción de glucagón), sistema nervioso central (ingesta, otras funciones homeostáticas), tracto gastrointestinal, aparato cardiovascular. A continuación describiremos cada una de las funciones (Figura 13). (Bayón, 2010, Valverde, 2006)

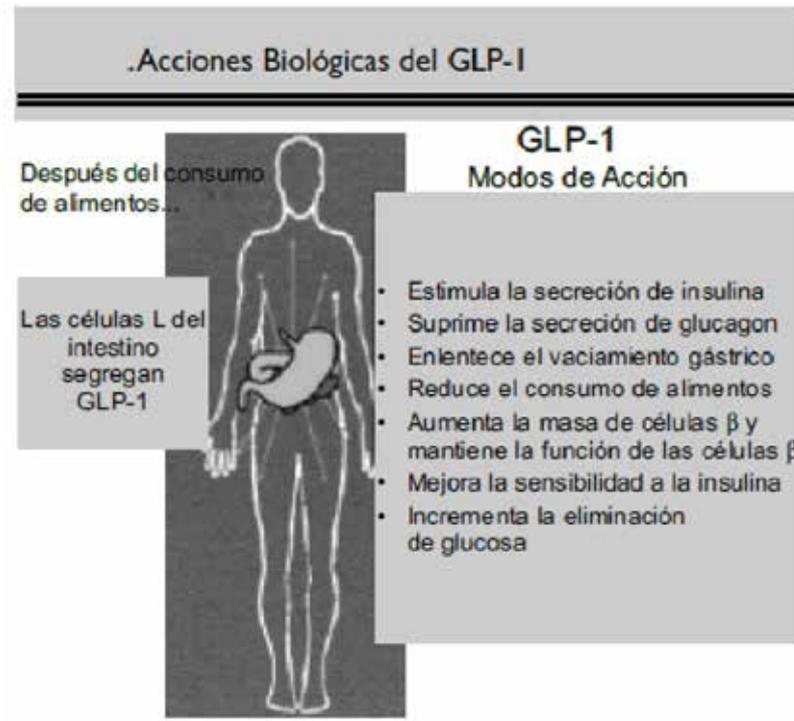


Figura 13. Fuente: http://www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/asim_issue_6_7a_p581_585_span.pdf

3.4.1- Acción del GLP-1 en el páncreas y su acción en la liberación sostenida de insulina:

La estimulación del receptor GLP-1 pancreático promueve la replicación de células β y disminuye la apoptosis de éstas llevando a un incremento de la masa de las mismas, como también el GLP-1 incrementa la neogénesis de las células β de los islotes desde células precursora en el páncreas. (Quintanilla-García, 2010). Diversos estudios han demostrado que GLP-1 exógeno tiene el potencial de incrementar la masa celular β por aumento de proliferación e inhibición de la apoptosis. (Bayón, 2010)

Se ha comprobado que la administración oral de glucosa produce mayor liberación de insulina que cuando esta misma es dada por vía endovenosa. A este fenómeno se lo llamó *efecto incretina*.

Al estimular los receptores GLP-1R se promueve un aumento de la producción de AMPc que activa PKA y estimula la liberación de insulina. La incretina GLP-1 promueve la inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP, en concentraciones elevadas de glucosa, aumenta el flujo de calcio hacia el citosol a través de los canales de calcio L voltajes dependientes y la consiguiente secreción de insulina de las células β pancreáticas. El GLP-1 a su vez estimula la exocitosis por la promoción de la transición de los gránulos almacenados dentro de un pool de liberación. De esta manera la acción insulínica de GLP-1 involucra acciones dependientes e independientes de PKA. (Valverde, 2006)

Por lo tanto, al nivel pancreático, el GLP-1 estimula la síntesis de insulina y sobre las células β tiene efecto trófico promoviendo su crecimiento, proliferación y posterior diferenciación, así como su regeneración. (Lopez-Frías, 2007)

La inhibición del glucagón por parte del GLP-1 es un mecanismo no completamente entendido. Se propone que un mecanismo es a través del estímulo de la secreción de insulina, y ésta de manera parácrina inhibe la secreción de glucagón. Pero en situaciones donde no hay actividad de célula β como en la diabetes 1 se observó que la administración GLP-1 reduce los niveles de glucagón. Esta observación sugiere que la inhibición de GLP-1 sobre la secreción de glucagón involucra otro mecanismo además de la acción inhibición parácrina de la insulina sobre el glucagón. (Bayón, 2010)

3.4.2- Efectos de GLP-1 en el sistema nervioso central:

GLP-1R y GLP-1 se encuentran en terminaciones nerviosas presentes en regiones del SNC que regulan diversas funciones homeostáticas incluyendo conducta alimentaria, motilidad gástrica, glucorregulación y función cardiovascular. GLP-1R se localiza en ganglios de fibras aferentes del nervio vago abdominal que terminan en ramas centrales en el núcleo del tracto solitario del cerebro. Desde aquí la información es transmitida al hipotálamo y a otras regiones del cerebro.

Estudios en roedores demostraron que la administración central o periférica de agonistas de GLP-1R reduce la ingesta a corto término y el consumo de agua, disminuyendo también el peso corporal. De forma similar, la administración de agonistas de GLP-1R promueve la saciedad, disminuye la energía ingerida y el peso en individuos sanos, diabéticos y obesos. GLP-1R puede ejercer acciones de proliferación, neogénesis y antiapoptosis en células neuronales. Puede también estimular el crecimiento neural y aumentar diferenciación nerviosa. El efecto neuroprotector de GLP-1 y exendin-4 fue también demostrado por estudios en los que mejoraban los parámetros morfológicos neurales en ratas luego de la degeneración nerviosa periférica inducida por piridoxina en un modelo experimental de neuropatía periférica sensorial. (Bayón, 2010)

El hipotálamo, glándula pituitaria y el piso del cuarto ventrículo son áreas muy ricas en receptores de GLP-1. Debido a que los centros que regulan el apetito y el gasto energético también están localizados en esas áreas, no sería sorprendente que GLP-1 pueda tener efectos en promover el balance energético y la aparición de señales de saciedad. (Burgos, 2008)

En ratas, la administración central de GLP-1 reduce la ingesta de alimentos en forma dosis-dependiente, efecto que puede revertirse con la coadministración del antagonista del receptor de GLP-1 (exendina) La administración central de GLP-1 reduce la ingesta de alimentos a través de cuando menos dos mecanismos. Se cree que los receptores de GLP-1 en el hipotálamo reducen la ingesta mediante su efecto sobre los controles normales de la homeostasis calórica. Por otra parte, se cree que los receptores de GLP-1 en la amígdala reducen la ingesta de alimentos provocando síntomas de malestar. Se ha encontrado recientemente que los receptores que desencadenan la acción de GLP-1 sobre la saciedad se localizan en el hipotálamo, mientras que los que ocasionan el malestar se encuentran en la amígdala. Se observó que el GLP-1 es mediador de las respuestas al estrés, tanto endocrinas como conductuales, en las ratas, lo que implica que la señal de GLP-1 consta de acciones complejas pero sólo algunas de ellas intervienen directamente en el control de la homeostasis calórica. (Strader, 2005)

3.4.3- GLP-1 y el sistema gastrointestinal:

El agonista de GLP-1R presenta efecto inhibitorio de la ingesta y estimula la secreción ácida gástrica. Fue observado que desacelera el vaciamiento gástrico atenuando el incremento de los niveles de glucosa asociado a la ingesta por enlentecimiento del tránsito de nutrientes desde el estómago al intestino delgado. El agonista de GLP-1R inhibe el vaciamiento gástrico y la secreción ácida a través de complejos mecanismos. El GLP-1R es expresado en células parietales del estómago, sugiriendo que los agonistas de éste podrían inhibir el vaciamiento gástrico y la secreción ácida por vías directas. Sin embargo la inhibición de GLP-1R con exendin o la denervación vagal aferente anula el efecto inhibitorio de la administración central o periférica de GLP-1 en el vaciamiento gástrico y la secreción ácida. Por estas evidencias se infiere que el efecto inhibitorio de GLP-1 en el vaciamiento gástrico y la secreción ácida es mediado por el nervio vago e involucra receptores de GLP-1 localizado en el SNC y/o fibras vagales aferentes que envían información hacia el cerebro. (Bayón, 2010; Valverde, 2006)

3.4.4- Efecto de GLP-1 en músculos, tejidos adiposos e hígado:

GLP-1 incrementa la incorporación de glucosa dentro del hepatocito de ratas aislados e incrementaría la glucogenogénesis por aumentar la actividad de la glucogenosintetasa. Este último efecto se reduce cuando se agrega al medio glucagón. El efecto de GLP-1 sobre la incorporación de glucosa por parte del hígado sería independiente de la insulina. Algunos estudios proponen al metabolito de GLP-1, es decir al

GLP-1 amida como el responsable de algunos efectos del GLP-1 sobre el hígado, como lo es por ejemplo la inhibición de la producción hepática de glucosa. En el músculo esquelético también incrementa la incorporación de glucosa y la glucogenogénesis.

En los adipocitos estimula la captación de glucosa. GLP-1, tiene efectos lipolítico en adipocitos de y demostró acción lipolítica y lipogénica en adipocitos humanos (Figura 14). (Strader, 2005; Bayón, 2010)

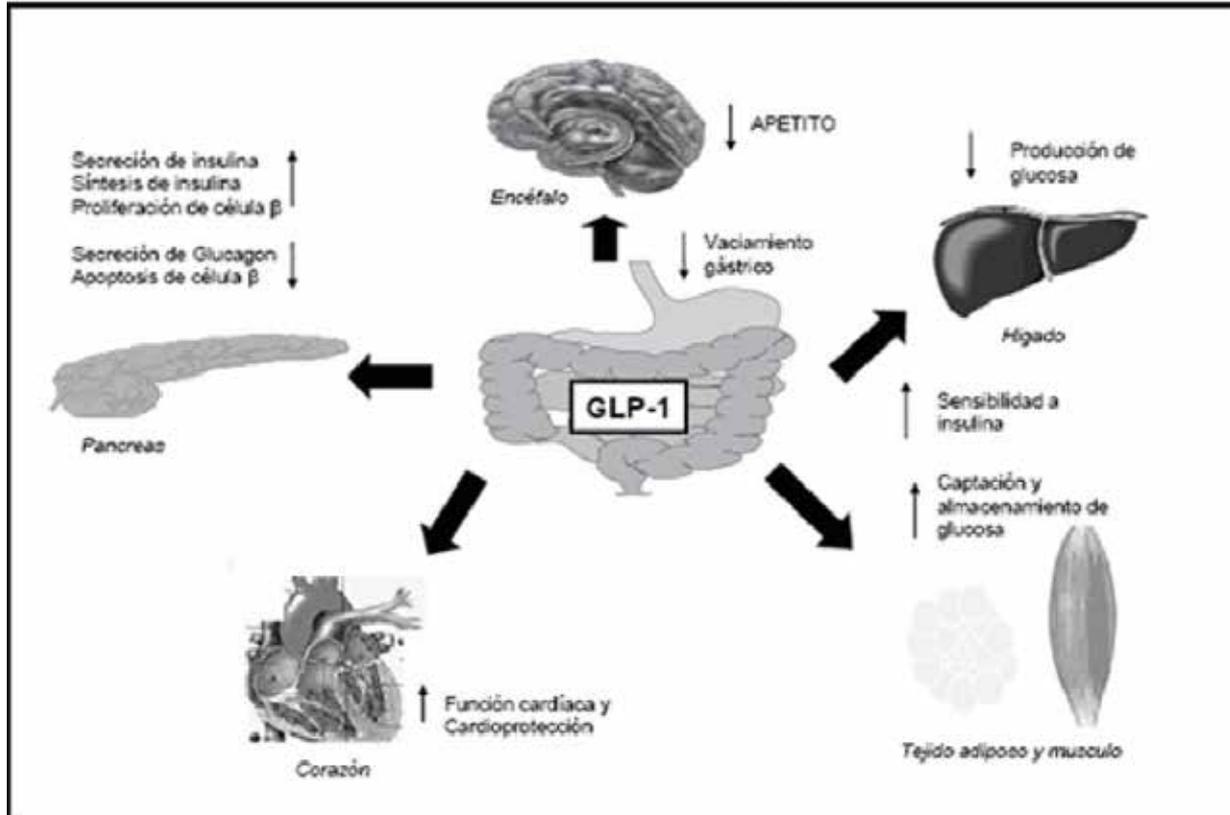


Figura 14. Fuente: Incretinas, Incretinomiméticos, inhibidores DPP-4 (Bayón, 2010)

3.5- Liraglutida

La liraglutida (Figura 11) es un análogo peptídico del GLP-1 con 97% de homología con el GLP-1 humano producido por tecnología de ADN recombinante en el *Saccharomyces Cerevisiae*, dicha analogía se debe a una sustitución de la cadena peptídica por una aminoácido de Lis a Arg (Figura 11), además de la adición de un ácido graso libre de 16 carbonos que facilita su unión a la albumina y, por lo tanto, aumenta su vida media plasmática y retrasa la absorción desde su sitio de inyección. (ANMAT, 2014) El GLP-1 nativo tiene una vida media corta (acción de la DPP-4), de 1 a 2 minutos, mientras que la liraglutida tiene una vida media de alrededor de 13 horas y puede ser administrada una vez al día por vía subcutánea. Este medicamento fue desarrollado originalmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2, resultando beneficioso para el control glucémico en dosis de hasta 1.8mg/día. También demostró reducción de peso, reducción de la concentración de HbA1c (hemoglobina glicosilada) y mejoría de la función de las células β. Los mecanismos implicados en la reducción de peso inducida por la liraglutida probablemente están relacionados con una combinación de efectos en el tracto gastrointestinal y en el cerebro (acción hipotalámica, efecto sacietógeno). (Endocrino.org, 2014)

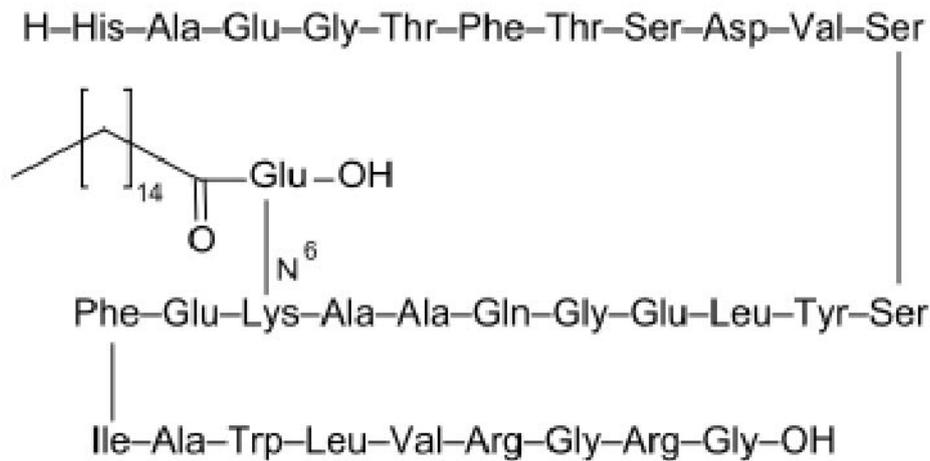


Figura 15. Fuente: wikimedia.org

3.5.1- Liraglutida en el tratamiento de la obesidad

La prevalencia de obesidad ha incrementado a nivel mundial en los últimos 20 años. La obesidad se asocia a factores de riesgo cardiovascular como son la hipertensión, diabetes, dislipidemia y aterosclerosis así como a una disminución en la expectativa y calidad de vida. Sin embargo, los factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad pueden ser mejorados con la disminución del 5-10% en el peso. El tratamiento de la obesidad se basa en una alimentación adecuada, incremento en la actividad física y cambios en el comportamiento. El uso de medicamentos para el tratamiento de la obesidad puede ser de utilidad, junto con los cambios en estilo de vida, en pacientes en que no han logrado alcanzar las metas de pérdida de peso con los cambios en el estilo de vida, habiendo evaluado cuidadosamente los riesgos y beneficios asociados. Sin embargo, en la actualidad existen pocos medicamentos seguros y efectivos para el tratamiento de la obesidad y únicamente el orlistat (inhibidor de la lipasa intestinal aprobada como tratamiento para la pérdida de peso) se encuentran aprobados para su uso a largo plazo. Por lo anterior, se requieren de alternativas seguras y bien toleradas para la pérdida de peso y que disminuyan los riesgos asociados a la obesidad. (Vega, 2013)

Recientemente una nueva droga para el tratamiento de la obesidad fue introducida en el mercado farmacéutico, la liraglutida. Estudios iniciales mostraron que la liraglutida aprobada por la FDA en el año 2010 para el tratamiento de la diabetes, aparte de reducir los niveles de azúcar en sangre, también se la asocio con un efectos sacietógeno y un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, lo que podía causar la reducción de peso en muchos pacientes. La Liraglutida es un fármaco que ha sido estudiado en las fases experimentales y clínicas previas a su registro, lanzamiento comercial y aplicación en obesos. Es agonista del receptor GLP-1 y aplicado en el tratamiento de la diabetes mellitus. Fue aplicado a dosis de 3 mg en el programa de pruebas clínicas en fase III, que incluyó a 5.000 sujetos obesos y de sobrepeso, que padecían simultáneamente varias patologías mórbidas. En este programa experimental denominado Scalet, se incluyeron en su fase clínica III los datos adquiridos en las fases anteriores de desarrollo, que incluían obesos con diabetes tipo 2, que se tuvieron en cuenta para la aprobación del medicamento. Los datos aportados por las pruebas clínicas en el "programa Scalet" demostraron de forma clara que la administración diaria de 3 mg de liraglutida, en conjunción con la dieta y el ejercicio físico, inducían y mantenían la pérdida de peso, beneficiando también de forma significativa las comorbilidades acompañantes, tales como hipertensión, dislipidemia y apnea del sueño. Además en sujetos con obesidad y diabetes tipo 2, o prediabetes, las pruebas demostraron que Liraglutida en dosis de 1,5 mg/día mejoraban y mejoran actual y significativamente el control de glucemia y la bajada de peso en un 5 % en el paciente obeso. A fines de 2014, la FDA aprobó esta droga para el tratamiento de la obesidad en dosis mayores de 3 mg / inyección / día. En conclusión, la Liraglutida, induce a una pérdida de peso sostenible y a una marcada mejoría de las patologías y comorbilidades subyacentes en el obeso. (FDA, 2014; Ribas Ozonas, 2013):

Uno de los ensayos clínicos más representativos en el que se basó la FDA para la aprobación de liraglutida en el tratamiento de la obesidad es el de Astrup A. y cols., 2009. Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo durante 20 semanas, utilizando como patrón de comparación el orlistat (actualmente utilizada en el tratamiento de la obesidad). El estudio fue llevado adelante en 19 sitios de Europa. Se incluyeron 564 pacientes aleatorizados, con un IMC 30-40 kg/m². Se excluyeron a pacientes con diabetes, obesidad inducida por medicamentos, uso de medicamentos para bajar de peso y tratamiento quirúrgico para obesidad previo. Los participantes fueron aleatorizados a recibir una de cuatro dosis de liraglutida (1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg o 3 mg, n=90-95) o placebo (n=98) administrados una vez al día mediante inyección subcutánea, o a recibir orlistat (120 mg tres veces al día, n=95) tres veces al día vía oral. Todos los individuos tuvieron una dieta hipocalórica baja en grasa e incrementaron la actividad física. El estudio consistía en un lapso de 20 semanas que se continuó una extensión abierta de 84 semanas. Los resultados que arrojó el estudio fue que los participantes que recibieron liraglutida perdieron significativamente más peso que aquellos que recibieron placebo y que aquellos que recibieron orlistat. La pérdida de peso promedio con liraglutida 1.2; 1.8; 2.4 y 3 mg fue de 4.8 kg, 5.5 kg, 6.3 kg y 7.2 kg respectivamente comparado con 2.8 kg con placebo y 4.1 kg con orlistat.

El 70% de los individuos perdieron más del 5% del peso con liraglutida en dosis de 3.0 mg comparado con el 30% de los que recibieron placebo y con el 44% de los que se le suministró orlistat. Más del 50% de las personas tratadas con liraglutida perdieron 5-10% del peso lo cual pudiera tener beneficios en los factores de riesgo cardiovascular y mortalidad. Hubo reducción en la presión sistólica y diastólica en todos los grupos, de acuerdo con la pérdida de peso. La prevalencia de la prediabetes se reduce entre 84% y 96% con liraglutida, 1.8, 2.4 y 3.0 mg, respectivamente, con disminución de la glucosa plasmática en ayunas. La HbA1c también mostró una ligera disminución en comparación con el placebo y orlistat de manera dosis dependiente (0.14 – 0.24%). La función de la célula β evaluada por HOMA (*homeostatic model assessment/ evaluación del modelo homeostático*) disminuyó en el grupo de placebo y orlistat y se incrementó en el grupo de liraglutida. La liraglutida no tuvo efecto en la resistencia a la insulina evaluada por HOMA. La proporción de pacientes con síndrome metabólico disminuyó más del 60% en aquellos tratados con liraglutida 2.4 mg y 3 mg; la reducción en el grupo placebo fue de 38% y en el de orlistat de 13%. Se han reportado cambio en los triglicéridos y ácidos grasos libres, los cuales disminuyeron significativamente con la dosis de 1.8 mg de liraglutida

Los puntajes de calidad de vida, actividad física, autoestima y trabajo mejoraron más con la liraglutida y el orlistat que con el placebo.

Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de liraglutida 1.8, 2.4 y 3 mg que con placebo, orlistat y liraglutida 1.2 mg que incrementaron con la dosis. La presencia de náusea y vómito ocurrió más frecuentemente en las personas que recibieron liraglutida que en aquellos con placebo, la mayoría ocurriendo en la primeras cuatro semanas de tratamiento, generalmente transitorios y de intensidad de leve a moderada. 2.2% de los participantes suspendieron el tratamiento debido a náusea y 1.3% debido a vómitos. Los trastornos psiquiátricos fueron más comunes en el grupo de liraglutida 2.4 y 3 mg, la frecuencia cardíaca fue mayor en el grupo con liraglutida (4 latidos por minuto) y no se observaron cambios en los niveles de calcitonina. La gran mayoría de estos eventos fueron transitorios y de intensidad leve a moderada, y su frecuencia aumenta con la dosis.

A continuación se muestran los resultados de un ensayo clínico realizado con posterioridad a la aprobación de la liraglutida este estudio fue llevado a cabo por Astrup A y cols., 2015 en el cual se realizó un ensayo de 56 semanas de duración, doble ciego involucrando 3,731 pacientes que no tienen diabetes tipo 2 y que tienen un IMC de al menos 30. Asignamos aleatoriamente a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir inyecciones subcutáneas una vez al día de liraglutida en una dosis de 3.0 mg (2,487 pacientes) o placebo (1,244 pacientes); ambos grupos recibieron asesoramiento sobre la modificación del estilo de vida. Los puntos finales coprimarios fueron el cambio en el peso corporal y las proporciones de pacientes que perdieron al menos 5% y más de 10 % de su peso corporal inicial. Los criterios clave de exclusión fueron diabetes tipo 1 o de tipo 2, el uso de medicamentos que causan aumento clínicamente significativo o pérdida de peso, la cirugía bariátrica previa, antecedentes de pancreatitis, antecedentes de depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos graves, y antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o el carcinoma medular de tiroides. Los pacientes, los investigadores y el patrocinador no estaban al tanto de las asignaciones de estudio del grupo. La liraglutida y placebo fueron proporcionados en dispositivos FlexPen (Novo Nordisk). Después de 56 semanas, los pacientes

en el grupo de liraglutida que no tenían prediabetes en el cribado fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1 para continuar liraglutida y recibir o para cambiar a placebo durante 12 semanas para evaluar si la eficacia se mantiene después de la interrupción del tratamiento y si liraglutida tenía problemas de seguridad relacionados con la interrupción. Los pacientes en el grupo placebo continuaron recibiendo placebo. Los resultados arrojados por el estudio fueron después de 56 semanas, los pacientes en el grupo de liraglutida habían perdido una media (\pm DE) de $8,0 \pm 6,7\%$ ($8,4 \pm 7,3$ kg) de su peso corporal, mientras que los pacientes del grupo placebo habían perdido una media de $2,6 \pm 5,7\%$ ($2,8 \pm 6,5$ kg) de su peso corporal. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo perdió al menos 5% de su peso corporal (63,2% vs. 27,1%), más del 10% de su peso corporal (33,1% vs. 10,6%), y más de 15% de su peso corporal (14,4% vs. 3,5%). Hubo una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada, la glucosa en ayunas y los niveles de insulina en ayunas en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo. Las medidas de resistencia a la insulina y la función de las células beta también mostraron mejoría con liraglutida en comparación con el placebo. La prevalencia de prediabetes fue significativamente menor en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo en la semana 56, un hallazgo que fue consistente con la mejora en el control glucémico con liraglutida. La diabetes tipo 2 desarrollados en más pacientes en el grupo placebo que en el grupo liraglutida durante el curso del tratamiento.

Entre los pacientes en el conjunto de la seguridad-análisis, los efectos secundarios más comunes en el grupo de liraglutida estaban relacionados con el sistema gastrointestinal (Tabla 4); 94% o más eran de intensidad leve o moderada. Eventos gastrointestinales fueron también la razón más común que los pacientes en el grupo de liraglutida se retiraron del ensayo (159 de 2.481 pacientes [6,4%], en comparación con 9 de 1.242 pacientes [0,7%] en el grupo placebo). Náuseas y vómitos ocurrieron principalmente en las primeras 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento con liraglutida. La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en el grupo liraglutida que en el grupo placebo. Tres pacientes murieron - 1 en el grupo de liraglutida (muerte debido a la enfermedad hipertensiva cardiomegalia y corazón) y 2 en el grupo placebo (fibrosis pulmonar y paro cardiorrespiratorio respectivamente).

Eventos relacionados con la vesícula biliar, fueron más frecuentes en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo (que ocurre en 61 de 2.481 pacientes [2,5%]; frente a 12 de 1242 pacientes [1,0%]), incluyendo más casos de coledocistitis y colecistitis en el grupo de liraglutida. La mayoría de pacientes que informaron de coledocistitis o colecistitis se sometieron a una colecistectomía electiva (40 de 51 pacientes [78%] en el grupo de liraglutida y 6 de 8 pacientes [75%] en el grupo placebo), y la mayoría se recuperaron y continuaron su curso asignado de tratamiento o tenido tratamiento reintroducido después de la cirugía (43 de 51 pacientes [84%] en el grupo de liraglutida y 6 de 8 pacientes [75%] en el grupo placebo). La pérdida de peso en los pacientes con eventos adversos relacionados con la vesícula biliar, era mayor que la pérdida media de peso en la población total.

Se calcularon las tasas de eventos adversos de pancreatitis y neoplasias en términos de 100 pacientes-año en riesgo, que abarca el período comprendido entre el inicio del tratamiento hasta que el contacto final con el paciente (incluyendo los eventos que ocurrieron durante el segundo período aleatorizado después del final del estudio de 56 semanas y los que se produjo 15 días o más después de la última día que se recibió el fármaco del estudio). En total, 11 casos de pancreatitis se confirmaron mediante adjudicación; estos casos se produjeron en 10 de 2.481 pacientes en el grupo de liraglutida (0,4%), de los cuales 9 de estos casos fueron calificados como leves, y en 1 de 1.242 pacientes en el grupo de placebo (<0.1 %). Seis pacientes (5 de los cuales fueron en el grupo de liraglutida) habían tenido pancreatitis relacionadas con cálculos biliares, que se indica por la presencia de cálculos biliares en las imágenes, los niveles de alanina aminotransferasa que eran 3 o más veces el límite superior del rango normal. Se observaron aumentos desde el inicio hasta la semana 56 en lipasa media y la actividad de la amilasa (12,0 y 3,7 U por litro, respectivamente) en el grupo de liraglutida, pero pocos pacientes tenían un valor lipasa que era 3 o más veces el límite superior del rango normal (62 de 2.447 pacientes [2,5%] en el grupo de liraglutida y 13 de 1220 pacientes [1,1%] en el grupo placebo) o un valor de amilasa que era 3 o más veces el límite superior del rango normal (5 de 2.447 pacientes [0,2 %] en el grupo de liraglutida y 1 de 1.220 pacientes [<0,1%] en el grupo placebo) en cualquier momento durante el juicio.

Los tipos de arritmia cardíaca fueron similares en los dos grupos de estudio, aunque la tasa de eventos de taquicardia fue mayor en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo (0,6% frente a 0,1 respectivamente; todos menos 1 caso en el grupo de liraglutida fueron no graves). Dos infartos de miocardio no

fatales y una muerte por causas cardiovasculares ocurrieron en el grupo de liraglutida, en comparación con un infarto de miocardio no fatal, y una muerte por causas cardiovasculares en el grupo placebo.

La incidencia de neoplasias adjudicadas y confirmados fue similar en el grupo de liraglutida y el grupo placebo (1,9 y 2,4, respectivamente). Un desequilibrio numérico se observó en la incidencia de neoplasias malignas de mama y pre-malignas: 10 eventos en nueve mujeres en el grupo de liraglutida frente a 3 eventos en tres mujeres en el grupo de placebo. La mayoría de las mujeres con eventos tuvieron pérdida de peso superior a la media. No hubo casos de carcinoma medular de tiroides o hiperplasia de células C, y el tratamiento liraglutida no aumentaron las concentraciones séricas de calcitonina.

Hipoglucemia espontánea fue reportada por 32 de 2.481 pacientes (1,3%) en el grupo de liraglutida y 13 de 1242 pacientes (1,0%) en el grupo placebo.

Las últimas revisiones encontradas en ensayos clínicos de liraglutida en el tratamiento de la obesidad fueron publicadas en los últimos meses. El estudio de Clements en 2015 muestra la eficacia y la seguridad de la liraglutida, comercializado como Saxenda, para el manejo de la obesidad a corto y largo plazo en pacientes con sobrepeso u obesidad con un grupo control (placebo y orlistat) el cual arrojó como resultados la pérdida de peso dosis dependiente (dosis de 1.2 mg a 3.0 mg) Se ha demostrado que una mayor proporción de los pacientes experimentaron 5% y el 10% de pérdida de peso desde el inicio en comparación con el placebo y orlistat. Los datos apoyan el beneficio potencial de liraglutida en pacientes con sobrepeso y obesos con prediabetes. Se necesitan estudios más grandes y más robustos para determinar la importancia clínica de liraglutida entre otros agentes para la obesidad en poblaciones diversas. La liraglutida es un complemento de las modificaciones de estilo de vida para mejorar las tasas de éxito entre las personas con sobrepeso u obesas sin diabetes. Puede tener un papel potencial en poblaciones especiales, como en aquellos con prediabetes y mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Basándose en su evidencia clínica, liraglutida puede resultar en mayor pérdida de peso desde la línea base en comparación con orlistat y placebo. Los eventos adversos asociados con liraglutida son principalmente gastrointestinales y generalmente dosis dependiente.

En otra revisión (Christou, 2015) también se estipula la dosis eficaz de la liraglutida y su consiguiente beneficio en la pérdida de peso, como así los comentarios en los eventos adversos ya postulados anteriormente.

Scott L. (2015) también postula que la administración de liraglutida de manera subcutánea en una dosis de 3.0 mg (Saxenda) una vez al día con una dieta en bajas calorías y con actividad física es beneficios para la reducción de peso corporal, dicha disminución de peso es considerable y además disminuye los riesgos cardiovasculares y que dicho fármaco fue bien tolerado por los pacientes y que se observó una disminución en las apneas respiratorias.

Otras investigaciones como la de Ladenheim E. (2015) y Ryan D. (2015) han sugerido que la acción prolongada de análogos de la hormona intestinal, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), pueden tener potencial como un tratamiento contra la obesidad. En los ensayos clínicos se observa que la liraglutida en dosis 3.0 mg puede ser eficaz para reducir y mantener la pérdida de peso corporal.

4. Materiales y Métodos

Se consultaron las siguientes bases de datos las cuales arrojaron los siguientes resultados:

- clinicaltrials.gov: GLP-1 con 1025 estudios; liraglutida con 251 estudios; liraglutide y obesidad con 47 estudios
- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed: GLP-1 con 9185 estudios; liraglutida con 1100 estudios; liraglutida y obesidad con 250 estudios
- sciencedirect.com: GLP-1 con 20596 estudios; liraglutida con 1724 estudios; liraglutida y obesidad con 673 estudios
- <http://www.nlm.nih.gov> (medline): GLP-1 con 35 estudios; liraglutida con 13 estudios; liraglutida y obesidad sin estudios registrados

- Revistas científicas de acceso libre en la web
- Antecedentes bibliográficos

Otras fuentes de información consultadas fueron:

- Revistas científicas de acceso libre en la web
- Libros: Houssey A. (2010); Florez J. (1998); Girolami D. (2008).

5. Resultados y discusión

Ambos ensayos clínicos fueron realizados aleatoriamente, doble ciego, con un grupo control al cual se le suministraba un placebo, se les realizó una dieta hipocalórica baja en grasas e incremento de la actividad física.

El primer estudio presentado en el presente trabajo (Astrup A. y cols., 2009) se comparó la liraglutida con el orlistat (fármaco utilizado en la terapia de la obesidad) y un grupo placebo. Los pacientes fueron aleatorizados y se les suministro a un grupo liraglutida en varias dosis hasta nivelarla a una dosis constante de 3.0mg diarios a otro grupo orlistat de 120mg y un grupo control con placebo hasta finalizar el ensayo con una duración de 84 semanas.

En el segundo estudio (Astrup A. y cols., 2015) los pacientes fueron aleatorizados en dos grandes grupos uno con liraglutida la que fue aumentando la dosis progresivamente hasta llegar a 3.0mg diarios y otro con placebo y la forma de administración fue subcutánea en presentación Flex pen durante un plazo de 56 semanas. Los pacientes que se le administraba liraglutida 3.0mg fueron asignados a cambiar a placebo durante 12 semanas para evaluar si la eficacia se mantenía después de la interrupción del tratamiento y si la liraglutida tenía problemas de seguridad relacionadas con la interrupción.

En ambos estudios los pacientes debían estar en un estadio de sobrepeso u obesos o con un IMC mayor a 30, en el primero se excluyeron los pacientes con prediabetes, no fue así en el segundo el cual se aceptaron pacientes con dicha patología. Se excluyeron pacientes con medicación que aumente o disminuya significativamente el peso, pacientes con cirugías bariátrica, antecedentes con pancreatitis, antecedentes de depresión mayor o neoplasia.

Los resultados de ambos ensayos arrojaron varios datos a tener en cuenta, con respecto al peso en ambos estudios se vio una significativa pérdida de peso corporal con los pacientes que les fueron administrados liraglutida en comparación con el orlistat o el placebo, y que dicha pérdida de peso es dosis dependiente siendo liraglutida 3.0mg, la dosis efectiva del fármaco. El porcentaje de los pacientes tratados con una dosis de 3.0mg de liraglutida que perdieron al menos un 5% de su peso corporal fue muy alto rondando un 70% de los participantes en comparación con el orlistat o el grupo placebo. Más del 50% de las personas tratadas con liraglutida perdió entre un 5-10% del peso corporal lo cual pudiera tener beneficios en los factores de riesgo cardiovascular

La prevalencia de la prediabetes se reduce un 96%, con disminución de la glucosa plasmática. Hubo una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada, la glucosa en ayuno y los niveles de insulina en ayunos en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo de manera dosis dependiente. Las medidas de la sensibilidad a la insulina y la función de las células β pancreáticas también mostro mejoría con la liraglutida. La proporción de pacientes con síndrome metabólico disminuyo más del 60% en aquellos tratados con liraglutida. La combinación de la pérdida de peso y la mejora del control glicémico probablemente contribuyo a las reducciones observadas en la prevalencia de prediabetes y el retraso en la aparición de la diabetes tipo 2. Se han reportado cambios de los triglicéridos y ácidos grasos libres con una dosis mayor de 1.8mg de liraglutida la relevancia clínica de estas mejoras es incierto.

Los puntajes de calidad de vida, actividad física, autoestima y trabajo mejoraron con la liraglutida.

La FDA en 2014 advierte que se deberían continuar los ensayos en tratamientos prolongados, por lo que es importante remarcar los últimos estudios realizados en cuanto a efectos adversos y contraindicaciones.

En cuanto a las reacciones adversas fueron variadas las cuales fueron más frecuentes en el grupo de liraglutida que con el orlistat o placebo. En ambos estudios se observaron efectos secundarios relacionados con el sistema gastrointestinal; los cuales eran de intensidad leve a moderada, náuseas y vómitos que ocurrieron principalmente en las primeras 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento, estos fueron los eventos más comunes para que los pacientes se retiraran del tratamiento. Eventos relacionados con la vesícula biliar, fueron los más frecuentes en el grupo que se le administraba liraglutida, pacientes con este tipo de eventos tuvieron una pérdida de peso superior a la media, que es coherente con el conocido riesgo de cálculos biliares en asociación con el peso; apareciendo casos de colelitiasis y colecistitis los cuales fueron tratados por medio de una colecistectomía. Hubo algunos casos de pancreatitis relacionados con la liraglutida pero fueron de intensidad leve relacionadas con cálculos biliares, y elevación de enzimas pancreáticas no fueron predictivos. La falta de un efecto del tratamiento sobre la concentración de calcitonina y la ausencia de hiperplasia de células C o eventos carcinoma medular de tiroides son consistentes con la observación previa de que la exposición a la liraglutida no está asociada con carcinomas medular de tiroides en humanos.

En las revisiones (Clement, 2015; Christou, 2015) se postula la eficacia y la seguridad de la liraglutida, y comenta que el efecto terapéutico es dosis dependiente como así la dosis eficaz del fármaco el cual es de 3.0 mg. Scott J. también advirtió una mejoría cardiovascular con la disminución de peso.

6. Conclusión

La obesidad es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes, la mayor responsable de enfermedades cardiovasculares y la aparición de diabetes mellitus tipo 2, por este motivo que se buscan fármacos coadyuvante que puedan suprimir esta enfermedad, acompañada de una dieta adecuada y de actividad física

La liraglutida es un análogo peptídico del GLP-1, por lo que actúa de manera incretín miméticos, el cual deviene diversas ventajas para paliar la obesidad; el efecto incretina es muy variado, este análogo de la hormona natural produce un efecto por vía hipotalámica proporcionando un efecto de saciedad a nivel central además de producir un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, lo que deviene en un menor consumo de alimento; por otra parte la liraglutida propicia la homeostasis de glucosa tisular, efecto insulino trópico, mejora el funcionamiento del páncreas aumentando la proliferación de las células β e inhibiendo su apoptosis (ayudando a prevenir la diabetes en pacientes obesos), estimula la gluconeogénesis hepática, aumenta la captación de glucosa y almacenamiento en el tejido muscular. La liraglutida no es inactivada por la DPP4 (enzima endógena que inactiva el GLP-1 nativo) por lo que tiene mayor vida media y su acción prolongada a diferencia de las incretinas con vida media menor.

La liraglutida 3.0mg de administración subcutánea una vez al día, como complemento de la dieta y el ejercicio, se asoció con la pérdida de peso clínicamente significativa en pacientes con sobrepeso u obesidad, con reducción simultánea en las variables de glucemia y múltiples factores de riesgo cardiovasculares, así como mejoras en la calidad de vida. Los eventos adversos fueron variados, los más frecuentes estuvieron relacionados con el sistema gastrointestinal con náuseas y vómitos, efectos al nivel de la vesícula biliar con casos de colelitiasis y colecistitis, como también se vio casos de pancreatitis. (Astrup, 2015). Otros eventos adversos informados por la FDA en el uso de la liraglutida fueron que se han observado tumores en la glándula tiroides (tumores de células C de la tiroides) en estudios sobre este medicamento realizados con roedores, pero que se desconoce si ocasiona tumores de células C de la tiroides, incluyendo un tipo de cáncer de la tiroides llamado cáncer medular tiroideo (CMT), en los seres humanos. La liraglutida no debe administrarse a pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT, o que padezcan el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (una enfermedad en la que los pacientes presentan tumores en más de una glándula del cuerpo, lo que los predispone para contraer CMT).

Igualmente se debe aclarar que el fármaco debe ser sometido a una exhaustiva farmacovigilancia ya que los estudios del fármaco son muy recientes y debe haber un seguimiento a largo plazo.

7. Bibliografía

- Álvarez V. (2012) Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev. Med. Clin. Condes*; 23 (2): 173-179. Disponible en www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2012/2%20marzo/Dra_Alvarez-11.pdf
- Álvarez Crespo M. (2009) Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Revista Endocrinol. Nutr.*; 56 (6): 317-330. Disponibles en <https://www.yumpu.com/es/document/view/11996486/las-hormonas-gastrointestinales-en-el-control-de-la-ingesta-de->
- Astrup A., Rossner S., Van Gaal L. (2009) Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mag. Lancet*; 374 (9701): 1606-1616
- Astrup A., Pi-Sunyer X., Fujioka K., A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *The New England Journal of Medicine*. 373 (1): 11-22
- Bayón C. (2010) Incretinas, Incretinomiméticos, inhibidores DPP4. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*; 47 (1) Disponible en www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342010000300006
- Burgos A. (2012) Rol de las incretinas. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*; 23: 213-218. Disponible en www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/rol_incretinas.pdf
- Cabrerizo L. (2008) Complicaciones asociadas a la obesidad. *Rev. Esp. Nutr. Comunitaria*; 14 (3) 156-162. Disponible en http://www.fesnad.org/publicaciones/pdf/RENC_SEEN.pdf
- Christou G., Katsiki N., Kiortsis D. (2015) The current role of liraglutide in the pharmacotherapy of obesity. *Current Vascular Pharmacology*; 13 (1): 1-7
- Clements J., Shealy K. (2015) Liraglutide: An Injectable Option for the Management of Obesity. *Sage Journals*; 49 (8): 938-944
- Del Álamo A. (2006) Obesidad. *Revista Guías clínicas*; 6 (24) 1-5. Disponible en <http://sanoyfeliz.galeon.com/obesidad.pdf>
- Díaz M. (2005) Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad; 73 (2):137-144. Disponible en <http://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/458.pdf>
- Florez J. (1998) *Farmacología Humana*. España Elsevier
- Girolami D. (2008) *Clínica y Terapéutica en la Nutrición*. Bs.As. El ateneo
- Granell (2006) El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Revista Advanced Studies in Medicine*; 6 (7): 581-585. Disponible en www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/asim_issue_6_7a_p581_585_span.pdf
- Guerrero D. (2006) *Manual de nutrición y metabolismo*; Madrid. Díaz de Santo
- Hernández M. (2015) Hormonas del eje intestino-cerebro como sistema regulador del peso corporal y su relación con la obesidad. *Revista Electrónica Medicina, Salud, y Sociedad*; 5 (3): 280-295. Disponible en <http://cienciasdelasaluduv.com/revistas/index.php/mss/article/view/179>
- Houssay A. (2010) *Fisiología Humana de Houssay*. Bs.As. El Ateneo
- Jaime L. (2005) Péptidos anorexigénicos y su participación en la conducta alimentaria. *Revista de endocrinología y nutrición*; 13 (2): 67-74. Disponible en www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2005/er052b.pdf

- Ladenheim E. (2015) Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Design, Development and Therapy*; 9 (1) 1867-1875
- Londoño ME. (2012) Tratamiento farmacológico contra la obesidad. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas-Farmacéuticas*; 41 (2): 217-262. Disponible en www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411892012
- López Alvarenga J. (2001) Enfermedades asociadas a la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición*; 9 (2): 77-85. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2001/er012g.pdf>
- López-Friasa (2007) Generalidades e interacciones incretinas-nutrientes. *Rev. Clínica Española*; 207 (10): 501-504. Disponible en www.revclinesp.es/es/glp-1-generalidades-e-interaccion-incretinas-nutrientes/articulo/13111548/
- Mancillas-Adame L (2004) Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Revista Gac. Méd. Méx.*; 140 (2) 91-95. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2004/gms042m.pdf>
- Manuel L. (2012) La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Rev. Acta médica grupo ángeles*; 10 (3): 154-157. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2012/am123j.pdf>
- Martín G. (2002) Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud*; 25 (5) 117-127. Disponible en http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol26_5_obesidad.pdf
- Moreno M. (2012) Definición y clasificación de la obesidad. *Rev. Med. Clin. Condes*; 23 (2) 124-128. Disponible en http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2012/2%20marzo/Dr_Moreno-4.pdf
- Ochoa C. (2012) El intestino delgado, las incretinas y el metabolismo glucídico en la diabetes mellitus. *Revista cubana alimenticia-nutrición*; 22 (2): 301-313. Disponible en www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol_22_2/Articulo_22_2_301_313.pdf
- Ochoa C. (2014) Hambre, apetito y saciedad. *Revista cubana de alimentación y nutrición*; 24 (2): 268-279. Disponible en www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol_24_2/Articulo_24_2_268_279.pdf
- OMS. (2015). Obesidad y sobrepeso. (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/)
- Palou A. (2004) Nutrigenómica y obesidad. *Revista de medicina universidad Navarra*; 48 (2): 36-48. Disponible en <http://salud.univalle.edu.co/pruebas/comunicandosalud/wp-content/uploads/2013/09/palou.pdf>
- Pascual A. (2004) El cerebro-intestinal. *Rev. Real Acad. Nac. Farm*; 70(4): 905-931. Disponible en <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/253>
- Quintanilla-García C. (2013) (<http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2010/im105h.pdf>) El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Med. Inst. México*; 48 (5): 509-520.
- Raimant X. (2011) Obesidad y sus complicaciones. *Revista Medicina Clínica Condes*; 22(1) 20-26. Disponible en http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2011/1%20enero/3_Dra_Raimann-5.pdf
- Roblejo Y. (2012) Las incretinas: nuevas alternativas terapéutica para el control glucometabólico de la diabetes mellitus de tipo 2. *Revista Medisan*; 16 (3): 445-451. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v16n3/san15312.pdf>
- Ryan D. (2015) GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity Society*; 23 (6) 1119-1129

Salazar. C (2014). Osteoartritis, obesidad e inflamación. Revista investigación en discapacidad; 3 (2): 53-60. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2014/ir142b.pdf>

Scott L. (2015) Liraglutide: a review of its use in the management of obesity. Drug Mag.; 75 (8): 899-910

Strader A. (2005) Hormonas gastrointestinales e ingesta de alimentos. Revista Gastroenterology; 128 (1): 175-191. Disponible en www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2005/ge054k.pdf

Valverde I. (2006) El GLP-1: acción biológica y posibles efectos terapéuticos; 53 (4): 256-262. Disponible en http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13086357&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=12&ty=69&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=12v53n04a13086357pdf001.pdf

www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/1504/1567

www.cime.fcq.unc.edu.ar/LIRAGLUTIDA%20FINAL%20FEBRERO%2015-02-2012.pdf

www.clinicaltrials.gov/

www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-peptido-yy-una-nueva-estrategia-13132635

www.endocrino.org/file/que_hay_de_nuevo_en_el_manejo_de_la_obesidad.pdf

www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spi/unidad2/obesidad.pdf

www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/1047.htm

www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1756/62/00620066_LR.pdf

www.med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hpancreas.pdf

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374073/

www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411892

www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html

www.revistabioanalis.com/arxiu/notas/nota5_22.pdf

www.sediabetes.org/gestor/upload/file/00010644archivo.pdf

www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap07.pdf

www.sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed24.pdf

www.uaz.edu.mx/histo/biologia/faiunnear/pdf/hpancreas.pdf

www.unav.edu/departamento/preventiva/files/file/documentos/sun/Tesis/Tesis_Sayon-Orea.pdf

www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/

Zavala M. (2008) Fisiología de la leptina en el control de la ingesta y homeostasis energética como enfoque hacia la prevención de la obesidad. Revista de Medicina Interna y Crítica; 5 (2): 74-81. Disponible en <http://www.medicrit.com/rev/v5n2/5274.pdf>

Zúñiga S. (2011) Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. Revista Med. Int. México; 27 (2): 141-159. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim112g.pdf>