

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

En búsqueda de la píldora para la obesidad

Searching the pill to treat obesity

Santiago Muzzo B.
Fernando Monckeberg B.

ABSTRACT

In the last few decades, the soaring increase in obesity and its association with other chronic pathologies has given urgency to the search of therapeutic measures different from the restriction of caloric intake and/or the introduction of lifestyle changes. Drugs have been used to help lower the caloric intake or to increase the caloric expenditure. The alternatives have been from drugs that inhibit appetite to drugs that diminish the intestinal absorption of lipids, or that increase the thermogenesis in the adipocytes of the deposits. Since obesity is a disease, it must be managed for life; thus, it is necessary to make sure, beyond any doubt, that it does not produce any adverse effects in the long term.

Key words: obesity, caloric expenses, appetite.

Dirección de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.

Dirigir la correspondencia a:
Dr. Santiago Muzzo Benavides
Dirección de Investigación
Universidad Diego Portales
Grajales 1746
Santiago, Chile
Fono: 2 6768702
Email: santiago.muzzo@udp.cl

Este trabajo fue recibido el 12 de Diciembre de 2012 y aceptado para ser publicado el 31 de Enero de 2013.

Hasta hace muy poco tiempo los médicos no visualizaban la obesidad como un cuadro patológico grave, y por ello no ponían gran esmero en sus recomendaciones para prevenirla, ni tampoco para tratarla. En las últimas décadas todo ha cambiado muy drásticamente, al incrementar sorpresivamente su prevalencia, como si fuese una verdadera epidemia. Recién se le tomó el peso al evaluar su prevalencia y comprobar su asociación con otras patologías crónicas, causantes de una elevada letalidad. Es así como hoy en día se ha llegado a considerar la obesidad como un grave problema de salud pública, que hasta ahora se ha demostrado resistente a la implementación de las más diversas políticas de salud pública que se han estado aplicando en los diferentes países. A pesar de ello, según la Organización Mundial de la Salud, ya en el año 2005, los adultos obesos en el mundo habían sobrepasado los 400 millones, y de acuerdo a la progresión actual, para el año 2015 se espera se hayan incrementado por sobre 700 millones (1).

Durante los últimos años, como respuesta a este enorme e inesperado incremento de la obesidad, se han multiplicado las investigaciones que tratan de averiguar el porqué se ha producido este fenómeno. Las investigaciones han ido logrando conocer en mayor detalle, los mecanismos regulatorios del balance calórico y los de la regulación del apetito y la saciedad. Se ha establecido que tanto el balance calórico, como la

ingesta calórica, tienen una regulación central ubicada en el hipotálamo, en el cerebro, y que para ello cuenta con todo un sistema de sensores repartidos, tanto a lo largo del sistema digestivo, como en otros órganos. Se ha llegado a conocer mayores detalles de los intrincados procesos moleculares que interactúan en la regulación del balance calórico, llegando a conocer más de 600, entre genes, exones, marcadores y regiones cromosómicas, que están asociadas al proceso de la obesidad (2). Todo ello en gran parte motivado por la industria farmacéutica, que busca desesperadamente una píldora mágica que logre controlar el apetito o el equilibrio calórico, sin interferir con otros mecanismos metabólicos. Si ella existiera, y no tuviera consecuencias secundarias negativas, no sólo sería un gran éxito para la industria farmacéutica, sino también para los cientos de millones de pacientes obesos.

Hasta ahora ha habido sólo dos posibilidades ciertas para que el obeso baje de peso: comer menos o hacer mucho ejercicio. Ellos lo tienen claro, pero el problema es que no les es fácil abstenerse de aquellos apetitosos alimentos que aportan calorías, como tampoco les es fácil incrementar la actividad física, abandonando el sedentarismo.

En todo caso, habría que considerar que cualquiera fuese la píldora, debería administrarse de por vida, como sucede, por ejemplo con la hipertensión arterial, ya que ambas patologías constituyen enfermedades crónicas. Desgraciadamente, si

alguna droga consigue reducir el peso, su efecto es siempre transitorio. Allí está la primera gran limitación. Por otra parte, al tener que tomarla por vida habría que asegurarse, más allá de cualquier duda razonable, que no existiesen efectos nocivos con consecuencias negativas a largo plazo. Por ello su acción debería ser acotada y no interferir secundariamente en ningún otro proceso metabólico que pudiese llegar, en función del tiempo, a dañar secundariamente a algún órgano o sistema. Ello sin duda constituye el segundo y más serio obstáculo para lograr una píldora inocua y adecuada para el tratamiento de la obesidad.

Es por ello que los organismos reguladores del control de drogas, como el Food and Drug Administration (FDA) de Washington, o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), cada día se han vuelto más exigentes y cautos para otorgar su anuencia para el uso de drogas adelgazantes. Sin embargo, el tratar la obesidad es tan trascendente, que las investigaciones en la búsqueda de la píldora se han intensificado y ya existe una lista de potenciales drogas avanzando en las diferentes etapas de ensayos clínicos, esperanzados en la aceptación de parte de las agencias encargadas de las evaluaciones y regulaciones de los diferentes países. Mientras tanto, otras están en diversas etapas experimentales. Varias otras, habiendo logrado su aprobación, se han ido dejando de lado, ya sea porque el efecto adelgazador no ha sido el deseado o porque las consecuencias secundarias las hacen peligrosas.

La industria farmacéutica lleva varias décadas experimentando, pero hasta ahora sus esfuerzos no han encontrado lo esperado. Hace ya algunos años, apareció un grupo de drogas llamadas anfetaminas, de acción adrenérgica, que ya habían sido reconocidas por inducir diversos efectos inesperados en diferentes órganos. Eran efectivas como broncodilatadoras, vasoconstrictoras, antidepressivas y estimuladoras del sistema nervioso central. Fue más tarde que se descubrió que además disminuían el apetito a consecuencia de su extensa acción en la región del hipotálamo, donde interferían también sobre las neuronas centro regulador del apetito. De allí nació el interés de usarlas en el tratamiento de la obesidad. Pero a poco andar se comprobaron sus limitaciones. Las anfetaminas eran altamente adictivas y además, con el tiempo inducían desagradables efectos colaterales, como irritabilidad, insomnio, cefaleas, taquicardias, hipertensión y manifestaciones cardíacas severas. Ello no era raro, dado que al estimular los receptores β -adrenérgicos, su acción era muy amplia en el tejido cerebral. La FDA le había dado su aprobación (y aún la mantiene), pero ahora ha restringido sus recomendaciones sólo a situaciones específicas, en el sentido que deben tomarse sólo durante periodos cortos de no más de unas pocas semanas (3-4). En la actualidad los especialistas han comprobado que los resultados no son espectaculares y que por el contrario son muchos los efectos secundarios, por lo que han ido progresivamente restringiendo sus prescripciones.

Otra droga, el Orlistat, también se ha utilizado para adelgazar, pudiendo ser prescritas, aparentemente sin limitaciones en el tiempo. La droga inhibe la absorción de grasas en el intestino, con lo que produce una disminución significativa del peso (5). Sin embargo tiene un muy desagradable efecto secundario: flatulencias, y deposiciones oleosas, además de incontinencia y escurrimiento aceitoso por el ano. Al utilizarse por largo tiempo, puede provocar una mala absorción de las vitaminas liposolubles, lo que se puede corregir con la administración de las vitaminas respectivas. Por todos estos efectos secundarios, también ha disminuido su prescripción.

Más recientemente se han utilizado otras drogas adelga-

zantes, que en un comienzo han parecido atractivas, pero por diversas razones se han ido dejando de prescribir. Tal ha sido el caso de la Sibutramina y el Rimonabant, que se usaron por su acción central, como inhibidores del apetito. Pero muy pronto la confirmación de diversos efectos secundarios, sobre el aparato cardiovascular, especialmente hipertensión, además de náuseas, insomnio, depresión y trastornos psíquicos, obligaron a suspenderlas. Es así como la FDA ha ordenado su suspensión en los Estados Unidos, como también la EMA, en los países de la Comunidad Económica Europea y también en Chile (6).

Otras drogas que también fueron utilizadas para disminuir el apetito, han sido posteriormente retiradas del mercado. Tal es el caso de la Fenfluramina y la Dexfenfluramina, que actuaban incrementando la descarga de serotonina en el cerebro, inhibiendo además su posterior recaptación por el mismo hipotálamo (7). En 1997, el FDA prohibió su comercialización, al igual que la mayor parte de los países de la Comunidad Europea y Latino América, al comprobar que podían producir lesiones vasculares cardíacas y consecuentemente, hipertensión pulmonar (8).

La fluoxetina, otro fármaco que incrementa la serotonina, si bien ha sido aprobada por el FDA para ser usada en la depresión, no lo ha sido como medicamento para bajar de peso. Según algunos, puede utilizarse por periodos largos, pero teniendo en cuenta que con el tiempo va perdiendo efectividad (9).

LAS NUEVAS DROGAS PARA DISMINUIR EL APETITO ¿TENDRÁN MÁS ÉXITO?

Durante los últimos tiempos, se han ensayado otros medicamentos que también disminuyen el apetito. Tal es la droga Onexa, la que ha sido recientemente autorizada por el FDA (Mayo 2012). Ha sido la primera autorización después de un largo período de 13 años que se abstuvo de autorizar drogas para disminuir de peso (la última había sido la Sibutramina, que posteriormente ordenó retirar del mercado). Onexa es una combinación de dos medicamentos, en bajas dosis, capaces de disminuir el apetito: Fentermina (como anfetamina) y Topiramato, que se ha usado para el tratamiento de la epilepsia, pero que se observó que también disminuía el apetito. Cabe señalar que la aprobación de Onexa no fue fácil, dado que en una primera instancia el panel de expertos ad-ok designado por la FDA, entregó una evaluación negativa, argumentando la existencia de riesgos en su seguridad. A pesar de ello, la misma FDA procedió a aprobarla, argumentando que sus méritos eran más que sus riesgos. La verdad es que ninguna de las dos drogas se consideraba adecuada para tratamientos de larga duración, ya que se había descrito que, por una parte la fentermina producía alteraciones del ritmo cardíaco, mientras que el Topiramato, (droga antiepiléptica) se asociaba a pérdida de memoria y producción de defectos genéticos durante el embarazo. Sin embargo el FDA argumentó que si eran usadas en dosis reducidas, disminuían notablemente los riesgos. En definitiva aprobó su uso por 18 votos a favor y 4 en contra. Previamente se había realizado un ensayo en 756 pacientes obesos adultos, a los que se había administrado Onexa durante un año, observándose que perdieron como promedio un 9.3% de su peso (alrededor de 11 kilos), después de ajustar por el efecto placebo. Esta experiencia se estimó como que el efecto había sido muy significativo, agregando que no se evidenciaron complicaciones, salvo sequedad de la boca, constipación y alteraciones del sabor (10).

En Junio del 2012, la FDA aprobó una segunda droga denominada Lorcaserina, para usarse como complemento

dentro de una prescripción global de dieta y actividad física. La droga actúa también disminuyendo el apetito, al unirse específicamente a receptores de la serotonina en el cerebro. El ensayo clínico se realizó con un doble ciego en 3182 personas obesas o con sobrepeso, a los que se administró Lorcaserina durante 52 semanas. Al final del tratamiento se observó una pérdida promedio de peso del 3.6%, después de ajustarse con el efecto placebo (11).

La práctica de la cirugía bariátrica abdominal para los casos de pacientes con obesidad mórbida ha aportado también valiosos antecedentes al observar el comportamiento después de la cirugía de estos enfermos. Ha sido frecuente que junto con la disminución del peso, a las pocas semanas curaban también su diabetes tipo 2, que frecuentemente se asocia a este tipo de obesidad. (12). Esto último se ha interpretado como debido a la acción de hormonas intestinales desconocidas hasta entonces, que actuando como sensores a nivel local, llevaban el mensaje por vía sanguínea hasta al hipotálamo, uniéndose específicamente a receptores de las neuronas que regulan la sensación de apetito o saciedad. Fue así como se comenzó a individualizar dichas hormonas con la idea de que actúen muy selectivamente sobre neuronas hipotalámicas que regulan específicamente el apetito y de este modo disminuir los efectos secundarios negativos que se observaban con otras drogas que actuaban mas genéricamente sobre diversas neuronas hipotalámicas.

Estas hormonas intestinales se han denominado incretinas, que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Uno de sus efectos mas importantes es el incremento de la secreción de insulina por el páncreas y la disminución de los niveles de glucosa en la sangre. Estas mismas incretinas se han estado utilizando como un potencial tratamiento a la diabetes tipo 2, que frecuentemente responde muy débilmente a la insulina. Una de ellas, descubierta en la década de 1980, es el llamado "Péptido similar al glucagón" (GLP-1), que estimula la producción de insulina y suprime la secreción de glucagón, inhibiendo al mismo tiempo el vaciado gástrico, reduciendo por este mecanismo el apetito (13). Por ello aparece como muy atractiva para utilizarla en el tratamiento de la obesidad.

En las primeras experiencias clínicas se pudo comprobar que desgraciadamente su efecto era demasiado transitorio, ya que su concentración en el torrente circulatorio duraba pocos minutos, siendo rápidamente metabolizada y eliminada por vía renal. Pero de nuevo la industria farmacéutica se las ha arreglado para elaborar moléculas que imitando la acción del GLP-1, perduran activas en el torrente circulatorio por tiempos prolongados y variables según los diferentes preparados. Estas imitadoras del GLP-1 son las que se están usando en la actualidad para tratar la diabetes tipo 2 (14). Entre ellas, existe una variedad que se puede inyectar dos veces al día, mientras otras se administran una vez a la semana, o aún mas prolongadas. Al comienzo de su administración algunos pacientes experimentan náuseas, pero lo soportan bien esperando la pérdida del apetito y su consecutivo efecto sobre el peso. Con ella se obtiene un doble beneficio: pérdida de peso y control de la diabetes que generalmente está asociada. Pareciera que estas drogas imitadoras de GLP-1, aparte de estimular la producción de insulina, se une a receptores en el intestino y el cerebro para disminuir la velocidad de movilización del alimento a lo largo del intestino, y este sería el mecanismo adicional por el cual se disminuye el apetito. Lo interesante parece ser que sus receptores en el cerebro no están ampliamente distribuidos, sino que por el contrario, están ubicados sólo en los circuitos

del hipotálamo que controlan el apetito. Esto significa que el mensaje estaría selectivamente dirigido, por lo que sería una medicina muy específica, con menos posibilidades de efectos adversos, lo que es diferente al efecto de drogas menos inespecíficas que se han usado para producir inapetencia.

De la experiencia recogida en pacientes que han sido sometidos a bypass gástrico, se ha observado que no sólo pierden el apetito, sino también pierden la adición a los alimentos dulces, lo que se atribuye también a los imitadores de GLP-1. Con el nombre de Liraglutide, ha sido aprobada por el EAM (julio 2009), para el tratamiento de la diabetes. Mas tarde el FDA las aprobó (enero 2010) con el nombre de Victoza. Ahora se espera su aprobación para el uso en pacientes obesos no diabéticos. Con estos antecedentes, aún sin tener la aprobación, ya han sido usadas en ellos, ya que se encuentran en el mercado. Los resultados han sido positivos, observándose una disminución promedio de un 6% del peso, después de ajustar por el placebo (15). También se observó una disminución de la presión arterial, al igual que se redujo significativamente la prevalencia de pre-diabetes. Cabe señalar que sólo se observaron náuseas y vómitos como efectos adversos transitorios.

OTRA VÍA DIFERENTE; ACCIÓN SOBRE EL METABOLISMO GRASO

Las drogas que hasta ahora se han utilizado para tratar la obesidad, han tenido por objetivo disminuir el aporte calórico, ya sea interfiriendo en la absorción de grasas a nivel del intestino o disminuyendo su ingesta, al deprimir el apetito. El efecto ha sido variable entre unos y otros, pero casi siempre la limitación ha estado en la aparición de síntomas secundarios no deseados. Por ello durante los últimos tiempos se ha estado buscando otro tipo de drogas que actúen directamente sobre el metabolismo de las grasas, interfiriendo en su almacenamiento, pero sin llegar a afectar las condiciones de salud.

Una nueva droga, llamada Beloranib, descubierta por CKD Pharmaceutical y desarrollada por la empresa Zafgen (Cambridge, Mass. USA), que originalmente se había diseñado como inhibidora de la angiogénesis para el tratamiento del cáncer (16), ahora se ha comprobado que además posee un importante efecto antiobesidad, inhibiendo la enzima metionina aminopeptidasa (MetAP2), que controla la producción y utilización de ácidos grasos en el hígado, al mismo tiempo que actúa sobre los lípidos circulantes transformándolos en cuerpos cetónicos, los que son quemados y eliminados del organismo. Parecería que las personas obesas, a diferencia de las delgadas, metabolizarían la grasa en forma diferente. Al llegar estas a cierto nivel de acumulación en los tejidos de depósito, inducirían cambios en los adipocitos, que dificultarían la liberación de los ácidos grasos, favoreciendo una mayor acumulación (16,17).

Según informa Zafgen, ya se han realizado los ensayos preliminares con el Beloranib, habiendo completado la primera fase de ensayo clínico, el que fue realizado en 34 mujeres con obesidad avanzada (IMC promedio de 39). A ellas se les administró Beloranib durante 25 días por vía endovenosa, dos veces por semana (7 dosis), observándose al cabo de ellas, una disminución de 4 kilos de peso con una diferencia muy significativa ($p < 0.001$) en relación al grupo control doble ciego que recibió placebo. Durante el tratamiento no se modificó la ingesta calórica, ni se modificó tampoco su ritmo de actividad física.

Adicionalmente se observó que disminuyeron los triglicéridos y el colesterol LDL en el plasma, en un promedio del 30%, la circunferencia abdominal (promedio 3 cm), la presión

arterial (promedio 4 mm Hg) y la proteína C reactiva (-64%, $p < 0.001$). Los efectos adversos mas comunes fueron náuseas y cefaleas. Estos antecedentes, según Zafgen, aun no han sido publicados, pero fueron presentados recientemente, en la 30^o Reunión Científica Anual de la Sociedad de Obesidad (Septiembre 2012). Aún quedaría por ver si la administración por largo tiempo con este tipo de drogas llegaría a producir efectos secundarios. Específicamente se teme algún posible tipo de inflamación en el páncreas, que pudiera inducir una neoplasia.

UNA PÍLDORA PARA INCREMENTAR EL GASTO CALÓRICO SIN MOVERSE

El ejercicio muscular es la mejor forma de incrementar el gasto calórico y con ello evitar o disminuir la obesidad. Además se logra un beneficio sistémico cuya importancia va más allá del incremento del gasto calórico (18). En un estudio reciente realizado por Böstrom y colaboradores, describen el mecanismo por el cual el ejercicio muscular incrementa adicionalmente el gasto total de energía corporal (19), es decir, no sólo la energía gastada por el trabajo de la fibra muscular, sino también por una acción de biogénesis mitocondrial en otros tejidos, entre los que se incluye el tejido graso en los depósitos. Según Böstrom, el ejercicio muscular despierta un proceso de cambios estructurales y metabólicos en las células musculares esqueléticas (miocitos). En ellos activa la expresión de un gen corregulador gamma, del receptor activado por proliferados de peroxisomas 1 α (PGC-1 α). Böstrom y sus colaboradores, trabajando con ratones modificados transgénicamente, de modo que sus miocitos sobre expresaban el PGC-1 α , y observaron que esta sustancia actuaba a distancia sobre los adipocitos del tejido graso, incrementando su termogénesis. De este modo concluyen que el ejercicio no sólo incrementaba el gasto calórico muscular, sino que también activaba programas de termogénesis en el tejido adiposo (19).

¿Cómo es que el ejercicio, mediante la sobre producción de PGC-1 α en la célula muscular (miocito), llega a producir cambios en un remoto tejido de depósito graso? Böstrom y sus colaboradores, presentan evidencias convincentes que el ejercicio muscular desencadena un complejo proceso que se inicia con una sobre producción PGC-1 α , actuando sobre genes de las células musculares lleva a su vez a la expresión de un factor llamado "fibronectina tipo III con 5 dominios" (FNDC5), el que estructura una proteína de membrana en el miocito, la que por un posterior proceso de proteólisis, se libera de ella una pequeña proteína que ingresa al torrente circulatorio. Es esta la que se ha denominado irisina, y que corresponde a una hormona hasta ahora desconocida (denominada así en alusión al dios griego mensajero "Iris"), la que por vía sanguínea llega a actuar en el tejido adiposo activando la termogénesis (19). Señalan que tanto en humanos como en ratas, después de ejercicios los niveles de sanguíneos de irisina se elevan considerablemente. Por otra parte, cuando esta hormona se agrega a células adiposas blancas subcutáneas durante las primeras etapas de su desarrollo, se transforman en células beige (20). De esta forma debiera considerarse también al músculo esquelético como un verdadero órgano endocrino, capaz de comunicarse con otros tejidos a través de miocinas que este secreta, las cuales libera a la circulación durante la actividad física.

Termogénesis del tejido graso: En los últimos años se ha comenzado a comprender la complejidad del tejido adiposo que no sólo es una bodega de reservas calóricas, sino además en él se desarrollan complejas funciones endocrinas integradoras de todo el sistema metabólico-energético del organismo,

cuyo centro de control central se ubica en el hipotálamo (21). En su estructura se han descrito dos tipos de tejidos grasos. Uno formado por la grasa de color blanco, la mas abundante (representando aproximadamente el 10% del peso corporal total) y cuya principal función es acumular grasas como reservas para asegurar el abastecimiento normal de las necesidades calóricas, y de paso proteger a diferentes órganos y tejidos, manteniéndolos a una temperatura adecuada para su normal metabolismo y funcionalidad. Se distingue además un segundo tipo de células grasas, de color pardo, que en menor proporción que el anterior tienen por función generar calor, quemando directamente los sustratos. Su color pardo se debe a que sus células contienen una gran cantidad de mitocondrias, organelos intracelulares productores de energía, en cuyas paredes se encuentran enzimas ricas en hierro necesarias para degradar los hidratos de carbono y grasas (21).

Durante los últimos años, frente al alarmante incremento de la obesidad ha habido interés en estudiar las células grasas, y muy especialmente las de grasa parda, cuya función no es acumular grasas, sino quemarlas y producir calor. Su existencia se conoce desde hace mucho tiempo, pero sólo ahora comienzan a estudiarse en detalle, dado que potencialmente se podría utilizar esta propiedad para quemar grasas en casos de acumulación excesiva. Su existencia es necesaria en los animales que tienen la propiedad de hibernar, pero también se ha demostrado en los seres humanos durante los primeros años de vida (21). Los adipocitos de grasa blanca, captan la energía química de los alimentos, degradándolos para producir ATP, molécula química que almacena la energía indispensable para realizar los diferentes procesos bioquímicos que continuamente están ocurriendo en el interior de las células. Pero en los adipocitos de grasa parda, la función primordial no es producir ATP, sino quemar directamente los nutrientes (22). Su origen y maduración es diferente a la de los adipocitos blancos y sus mitocondrias mucho más numerosas, siendo las que le dan el característico color pardo. Ellas no producen ATP, o lo hacen en muy pequeña cantidad, ya que poseen la propiedad de desacoplarse de la producción de ATP. Es decir, degradar las grasas o azúcares, sin producir ATP, y por el contrario quemarlas como podría ser un horno que irradia calor. Esta característica se debe a que sus mitocondrias producen un tipo de proteína llamada "desacopladora" (UCP1), que se ubican en la membrana interna de sus mitocondrias. En su interior ellos no acumulan grasa, ya que pueden captar el sustrato (ácidos grasos y glucosa) directamente de la circulación sanguínea (23) para lo que cuentan con una abundante red capilar que los envuelve y los abastece de nutrientes. Por otra parte, la actividad de la grasa parda es controlada por el sistema nervioso simpático. Las conexiones nerviosas que los rodean liberan epinefrina, la que activa los receptores β -adrenérgicos ubicados en su membrana externa. Por ello es característica de este tejido la existencia de abundantes terminaciones nerviosas.

Hasta hace poco muy tiempo se afirmaba que en la especie humana la grasa parda sólo estaba presente durante los primeros años de vida y luego desaparecía o quedaban rastros de ella. Ello era aparentemente explicable dada la necesidad del lactante pequeño de generar calor por la continua pérdida dada su mayor superficie corporal en relación a su peso. Sin embargo, trabajos recientes, usando la tomografía de positrones y glucosa marcada, han demostrado que la grasa parda también está presente en el adulto, aunque en pequeña proporción, pero en cantidad suficiente como para que teóricamente, durante un tiempo más o menos largo (un año),

un adulto pueda quemar sin notarlo una cantidad de energía equivalente a 4 kilos de grasa. Tres trabajos, realizados independientemente y publicados simultáneamente, utilizando la misma tecnología, han comprobado la presencia de grasa parda activa en adultos normales (24–26). Esta comprobación ha despertado gran interés dada la posibilidad de inducir, mediante alguna droga, una mayor actividad de la grasa parda. Aparece atractiva la idea que pueda incrementar en el tejido adiposo la producción de calor y de modo deshacerse de tejido grasoso y consecuentemente bajar de peso.

Más recientemente se ha descrito un tercer tipo de adipocito, que parece ser mas bien una transición entre el adipocito blanco y el pardo, que se ha denominado adipocitos "beige". Se observan de un color intermedio y con propiedades termogénicas también intermedias entre grasa blanca y grasa parda. Más aún, parece que bajo ciertas condiciones, derivarían de adipocitos blancos (27). Ello porque las ratas en las que se sobre expresa PGC-1 α , se observa que la grasa blanca va sufriendo un proceso de cambio, llegando a dar una apariencia de grasas beige, incluso con actividad termogénica evidente. Ello parece ser la consecuencia del incremento inicial de FNDC5 y como consecuencia, la aparición de irisina en el torrente sanguíneo (28). Finalmente Böstrom y sus colaboradores observaron que la administración de irisina a ratas sobre alimentadas, lleva a una disminución de su peso y al mismo tiempo, lo que es muy favorable, una disminución de la resistencia a la insulina (19).

Por su parte Bruce Spiegelman, director del laboratorio, que bautizó como irisina a esta nueva hormona, tiene otra idea discrepante. Sostiene que en el adulto no existe grasa parda y que en realidad lo que tres grupos de investigadores hallaron en 2009, no fue grasa parda, sino grasa beige, ya que por la tecnología utilizada no se podían diferenciar una de otra (21). Para afirmar esto compara los perfiles genéticos de ambos tejidos, y llega a la conclusión que son distintos. "Es cierto que los dos tipos de células grasas tienen la facultad de quemar reservas de lípidos y cuentan con una presencia abundante de mitocondrias, que son las que le dan el tono más oscuro. Sin embargo la grasa parda es la que expresa los más altos niveles de proteína desacopladora (UCP1), mientras que la grasa beige, si bien es cierto que también la expresa, lo hace en menor cantidad. Según él, hay otra diferencia que es la más importante: el lactante nace con la grasa parda y la va perdiendo con la edad, mientras que en el adulto la grasa blanca ya está y a partir de ella se puede inducir la grasa beige. En ello reside la potencial importancia del uso clínico de este tejido, ya que reacciona frente a la hormona irisina, poniendo en marcha el proceso de termogénesis (29).

Este es un nuevo campo de investigación en el que hay varios grupos trabajando muy activamente y son también varias las posibles hormonas de diferentes orígenes que que se están ensayando y que actuarían a nivel de la grasa blanca, induciendo en ellas la termogénesis. Uno de ellos es el suplemento B8, una proteína de origen óseo, que también activa la quema de grasa blanca, o la denominada hormona FG21 que se produce en el hígado como respuesta a la ingesta de grasas (30, 31). Son varios los que piensan que la mejor alternativa estaría en algún fármaco adelgazante que activara a la grasa blanca, induciéndola a que iniciase una efectiva termogénesis, sin necesidad de "moverse de su escritorio".

RESUMEN

El enorme incremento de la obesidad durante las últimas décadas y su asociación con otras patologías crónicas, ha hecho urgente la búsqueda de medidas terapéuticas mas allá

de restringir la ingesta calórica y/o inducir cambios del estilo de vida. Se han utilizado fármacos que ayuden a disminuir la ingesta calórica, o que incrementen el gasto calórico. Diversas han sido las alternativas, desde drogas que disminuyan el apetito a drogas que disminuyan la absorción intestinal de lípidos, o que incrementen la termogénesis en los adipocitos de los depósitos. Dado que la obesidad es una enfermedad, los medicamentos deberán administrarse por vida, por lo que debe asegurarse, mas allá de cualquier duda razonable, que ellas no produzcan efectos nocivos a largo plazo.

Palabras clave: obesidad, gasto calórico, apetito.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs311/en/index.html>
2. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Changnon YC, Weisnagel SJ, Argyrppoulos G, Wals B, Sinder EE, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update *Obes Res* 2005; 13:381-490.
3. Breum P, Petersen JK, Aström F, Müller J. Comparison of an ephedrine/caffeine combination and dexfenfluramine in the treatment of obesity. A double-blind multi center trial in general practice. In *J Obes* 1994; 18:99-103.
4. Haller CA, y Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *New England J Med* 2000; 343:1833-8.
5. Jain Ak, Kaplan RA, Gadde KM y cols. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002; 10:1049-56.
6. Arterbum DE, Crane PK, Veenstra DI. The efficiency and safety of Sibutramine for weight loss. A systematic review. *Arch Intern Med* 2004; 164 994-1003.
7. Guzman S. Tratamiento de la obesidad mórbida. *Bol Escuela Med Universidad Católica Chil* 1997; 26: 104-10.
8. Retiro del mercado de anorexígenos. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 4:12-6.
9. Carrasco F. Tratamiento farmacológico de la obesidad. En: *Obesidad un enfoque Integral*. Editores: Sylvia Cruchet y Jaime Rozowski. Nestlé, Chile. Las Condes, Santiago, Chile 2007; p 119-31.
10. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Ptersen CA, Schwiers Mi, Najarian T y cols. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults a randomized controlled trial (EQUIP) *Obesity* 2012; 20:330-42.
11. Smith SR, Weissman Nj, Anderson CM y cols. Multicenter, placebo-controlled trials of lorcaserin for weight management. *New Engl J Med* 2010; 363: 245-56.
12. Couzin J, Bypassing medicine to treat diabetes. 2008; 320: 438-40.
13. Drucker DJ, Nauck, M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-705.
14. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:194-206.
15. Astrup RE, Rossen S, Van Goal L y cols. Effects of lisaglutide in treatment obesity a randomized, double blind placebo controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1740-7.
16. Chun E, Han C.K, Yoo J.H, Sim T.B, Kim Y.K, Lee K.Y. Novel inhibitor targeted to methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) strongly inhibit the growth of cancer in xenografted nude model. *Internat J Cancer* 2005; 114:124:30.
17. Inger D, Fujita T, Kishimoto S, Sudo K, Kanamaru T, Brem

- H, Folkman J. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth. *Nature* 1990; 345:555-7.
18. Speakman JR, Selman C. Physical activity and resting metabolic rate. *Proc Nutr Soc* 2003; 62 : 621-5.
 19. Böstrom P, Wu J, Jedrychowski M, y cols. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:68-74.
 20. Petersen BK: A muscular twist on the fate of fat. *N Engl J Med* 2012; 366: 1544-5.
 21. Mönckeberg F. Las complejas funciones del tejido graso. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 1064-72.
 22. Cell, F. Brown adipose tissue. When it play to be inefficient. *New England J Med* 2009; 360: 1554-6.
 23. Cinti S. Anatomy of adipose organ. *Eat Weightdisord* 2000;5:132-40.
 24. Van Market W, Vanhommeringh J, Smulders N, Drossaerts J, Bouvy N, Schrauwen P y Teule J. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New Eng J Med* 2009; 360:1509-8.
 25. Cypes A, Lehman S, William G, Tall J, Rofman D, Goldfine A, Kuo F, Palmer E, Tseng Y, Kolony, G, y Kan K. Identification and importance of brown tissue in adult humans: *New Engl J Med* 2009; 360: 1509-17.
 26. Virtanen K, Lidell M, Orava J, Heglind M, Westergin R, Niemi T, Traittonen M. Loine J, Savist NJ, Enerlok G, Nuutilla P. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *New Engl J Med* 2009; 360: 1518-25.
 27. Ushibashi J y Seale P. Beige can be slimming. *Science* 2010; 328:1113.
 28. Kelly D. Irisin, Light my fire. *Science* 2012; 336: 42-3.
 29. O'Callagan T, Hormone can mimic effects of a good workout. *New Scientist* 2012;14:11.
 30. Ewhittle AJ, Carabllio S, Nortins L y cols. BMP8B increase brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cells* 2012; 149: 871-85.
 31. Aranda V. BuM Ping up thermogénesis. *Nature Med* 2012; 18: 868-9.