

EL FÁRMACO ANTIGRASAS

Xenical es el nombre comercial dado al Orlistat, un preparado desarrollado por la multinacional farmacéutica Roche, para la lucha farmacológica contra la obesidad, para los casos en que la causa de la obesidad reside en una ingesta alimenticia exagerada de lípidos y grasas. Su comercialización en el Reino Unido y otros países europeos comenzó en 1999, tras su aprobación por la Comisión Europea, aunque desde hace varios años se venía utilizando en varios países latinoamericanos y asiáticos. Poco después se aprobó en España

LIPIDOS. Un occidental suele consumir diariamente de 50 a 120 gramos diarios de lípidos, de los cuales más del 95% suelen ser grasas o triglicéridos de cadena larga, formados por la esterificación de los tres grupos alcoholícos del glicerol (glicerina) con tres moléculas de ácidos grasos de cadena larga. Otros lípidos presentes en la dieta diaria usual son los fosfolípidos (2-4 gramos) y el colesterol (250-600 mg). La digestión y absorción de las grasas siguen pautas complejas, en parte aún no conocidas. Tras su emulsión, las enzimas digestivas lipasas hidrolizan los enlaces ésteres, los productos resultantes se dispersan en el medio acuoso y son absorbidos en la porción superior del intestino delgado. Para que la absorción de las grasas sea posible, previamente han de ser convertidas en monoacilgliceroles, es decir, que han de ser separados hidrolíticamente, por las lipasas, dos de sus tres residuos de ácidos grasos.

Circunstancias similares se dan con otros componentes lipídicos de la dieta. Los humanos contamos con cuatro enzimas lipolíticas, lipasas, que participan secuencial y concertadamente en la digestión enzimática de los lípidos. Son ellas la lipasa gástrica; la lipasa pancreática; la carboxilester lipasa y la fosfolipasa A2. Aunque la lipasa pancreática es, con mucho, la lipasa digestiva más importante, parece que las inhibiciones producidas por la lipasa gástrica y la carboxilester lipasa son también esenciales para conseguir una eficaz reducción farmacológica de la absorción lipídica, ya que si sólo es deficiente la lipasa pancreática las otras lipasas parecen actuar de un modo compensatorio.

ORLISTAT. La molécula desarrollada por Roche (Ro 18-0647) es un derivado hidrogenado de la lipstatina, que es una sustancia natural inhibidora de la lipasa, producida por el microorganismo *Streptomyces toxytricini*. El **orlistat** ha demostrado poseer una potente acción inhibidora hacia todas las lipasas animales probadas, incluyendo las cuatro principales que actúan en la digestión humana. Con su acción gastrointestinal se consigue reducir la digestión y la absorción de las grasas presentes en la dieta, por lo que, en parte (alrededor de un 30%) son arrastradas y eliminadas por las heces y no son convertidas en calorías. Los estudios en el ámbito molecular indican que el orlistat disuelto en el medio lipídico reacciona con la lipasa, fijándose sobre el centro activo catalítico de la enzima con un fuerte enlace covalente, con lo que impide que la enzima pueda actuar hidrolíticamente sobre sus sustratos naturales, sobre todo las grasas.

Los estudios farmacodinámicos concluyeron que la dosis terapéutica diaria óptima del inhibidor era la de 180 a 360 mg, así como que esta dosis debe dividirse y distribuirse haciendo coincidir las tomas con las tres ingestas diarias principales de alimentos. El orlistat no se acumula en el plasma ya que no es absorbido

intestinalmente, por lo que, en su mayor parte, sus moléculas son eliminadas, sin ninguna modificación, por las heces.

Desde 1995 se han publicado varias decenas de excelentes investigaciones clínicas sobre los efectos del orlistat en diversos grupos de pacientes. La mejor combinación consiste en el suministro del fármaco, a la vez que se sigue una dieta ligeramente hipocalórica, acompañada, si es posible, con la realización de alguna actividad física. Comparando los resultados con los pacientes controles correspondientes, que recibieron un placebo, los logros son significativos al cabo de un año, con un 9% de personas que reducen su peso en un 20%, otro 30% de obesos que lo hizo entre un 10 y un 20%, con otro nuevo 30% que consiguió una reducción entre el 5 y el 10%, mientras que para el 32% la pérdida fue inferior al 5%, incluyendo entre ellos al 8% de personas cuyo peso no sufrió disminución alguna.

CONCLUSIONES. Con bastante seguridad se pueden realizar varias afirmaciones: a) El mecanismo primario y molecular de la acción del orlistat se basa en la inhibición de las enzimas lipasas digestivas, y no se han evidenciado efectos del fármaco diferentes a ello, como sería, por ejemplo, una acción eventual sobre la mucosa gastrointestinal; b) Suministrado a la dosis correcta y acompañado con una moderada dieta hipocalórica, se consigue un déficit global calórico de unas 200 kilocalorías diarias. Ello puede ser importante para el tratamiento de personas diabéticas e/o hipertensas; c) El orlistat también posee propiedades hipolipidémicas e hipocolesterolémicas, debido a sus efectos reductores de la absorción de triglicéridos y de colesterol. Por el contrario, produce alguna disminución en la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de los betacarotenos. Por ello, debe contemplarse la posibilidad de suplementar de la dieta con estas sustancias; d) El orlistat es muy poco absorbido, por lo que sus niveles plasmáticos son muy bajos. Ello dificulta el que ejerza efectos adversos relacionados a la posible inhibición de las enzimas lipasas no gastrointestinales que realizan importantes funciones en nuestras células, tejidos y órganos; e) Hasta ahora los resultados existentes indican que el orlistat no muestra interacciones muy significativas con otros fármacos utilizados comúnmente.

Sin embargo, como siempre, siempre es necesaria la supervisión del médico correspondiente. En primer lugar, de nada serviría el orlistat si se descuida la dieta y se ingieren mayores cantidades de lípidos. Por otra parte, bastantes pacientes que han usado el orlistat han presentado algunas complicaciones gastrointestinales, como pérdida de heces, aunque en la mayoría de los casos se han tratado de episodios leves. Y no podemos olvidar, por último, que aunque no sea previsible, ha habido ejemplos previos de fármacos antiobesidad (con mecanismos de acción diferente) que, tras un tiempo de comercialización, hubieron de ser retirados del mercado de algunos países al asociarse a algunas complicaciones. Ahí están los ejemplos del Adifax y el Ponderax, con sus adversas repercusiones cardiovasculares.