

Lorcaserina: una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad

Lorcaserin: a new alternative for the treatment of obesity.

Jorge Yamamoto-Cuevas,¹ Paloma Almeda-Valdés,² Guadalupe Castro-Martínez,³ Manuel Duarte-Vega,⁴ Gerardo González-Girón,⁵ Fernando Javier Lavalle-González,⁶ Hugo Antonio Laviada-Molina,⁷ José Agustín Mesa-Pérez,⁸ Roopa Pravin-Mehta,⁹ J Héctor Sánchez-Mijangos,¹⁰ Rafael Margarito Violante-Ortiz,¹¹ Sergio Zúñiga-Guajardo,¹² Joan Erick Gómez-Miranda,¹³ Jorge Antonio Aldrete-Velasco,¹⁴ Benjamín Camacho-Silva,¹⁵ Orlando Mondragón-Benítez¹⁵

Resumen

La obesidad es un problema importante a nivel nacional y mundial, que se relaciona con el incremento de casos de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus con el consecuente incremento en la morbilidad y mortalidad y costos para la salud, por lo que se necesitan políticas de prevención de la misma, un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz y seguro, con los que se reduzcan las posibilidades de recaída. Recientemente se aprobó la lorcaserina para el tratamiento farmacológico de la obesidad. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la bibliografía científica disponible y actualizada sobre lorcaserina y ser un marco de referencia para la toma de decisiones respecto a la prescripción de este fármaco. Para la elaboración de la guía motivo de esta reunión se contó con la participación de especialistas en medicina interna, endocrinología, un bibliotecario y un experto en metodología; se realizó una búsqueda extensa en PubMed y en otros sitios web especializados. Se concluye que la lorcaserina es un fármaco bien tolerado con leves efectos adversos y buen perfil de seguridad a dosis de 10 mg dos veces al día, además, ha mostrado beneficios en el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; lorcaserina; diabetes mellitus tipo 2; control glucémico.

Abstract

Obesity is an important problem both nationally and worldwide, this is related to the increase in cases of systemic arterial hypertension and diabetes mellitus with the consequent increase in morbidity and mortality and health costs, which emphasizes the need for health policies for an early diagnosis and effective and safe treatment. Recently, the use of lorcaserin for the pharmacological treatment of obesity was approved. The objective of this article is to review the available and updated scientific literature on lorcaserin and be a reference framework for decision-making regarding the prescription of this drug. For the preparation of this guide specialists in internal medicine, endocrinology, a librarian and an expert in methodology were involved. An extensive search was conducted on PubMed and other specialized websites. It is concluded that lorcaserin is a well tolerated drug with mild adverse effects and a good safety profile at a dose of 10 mg twice a day, it has also presented benefits in glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: Obesity; Lorcaserin; Type 2 diabetes; Glycemic control.

¹ Endocrinólogo. Departamento de endocrinología del Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México.

² Endocrinóloga. Médico adscrito al departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

³ Internista. Directora de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México, Ciudad de México.

⁴ Internista. División de Medicina Interna del Hospital Civil Juan I Menchaca, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

⁵ Endocrinólogo. Hospital General Regional de Especialidades Vicente Guerrero, IMSS, Acapulco, Guerrero, México.

⁶ Endocrinólogo. Profesor del servicio de endocrinología, Hospital Universitario de Nuevo León José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

⁷ Endocrinólogo. Profesor investigador, Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Marista de Mérida, Yucatán, México.

⁸ Endocrinólogo.

⁹ Endocrinóloga. Médico adscrito al departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

¹⁰ Internista. Presidente médico de la Federación Mexicana de Diabetes.

¹¹ Endocrinólogo. Departamento de endocrinología, Hospital General Regional de Zona núm. 6, IMSS, Ciudad de México.

¹² Endocrinólogo. Profesor e investigador del servicio de endocrinología, Hospital Universitario de Nuevo León José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

¹³ Cirujano General. Secretaría de Salud.

¹⁴ Internista. Compilador de la Guía. Investigador y editor en Paracelsus SA de CV.

¹⁵ Médico cirujano. Paracelsus, SA de CV.

Recibido: 2 de diciembre 2019

Aceptado: 11 de febrero 2020

Correspondencia

Jorge Yamamoto Cuevas
dryamajorge@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Yamamoto-Cuevas J, Almeda-Valdés P, Castro-Martínez G, Duarte-Vega M, González-Girón G, Lavalle-González FJ, Laviada-Molina HA, Mesa-Pérez JA, Pravin-Mehta R, Sánchez-Mijangos JH, Violante-Ortiz RM, Zúñiga-Guajardo J, Gómez-Miranda E, Aldrete-Velasco JA, Camacho-Silva B, Mondragón-Benítez O. Lorcaserina: una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad. Med Int Méx 2022; 38 (1): 121-129.

ANTECEDENTES

El sobrepeso y la obesidad son dos de los problemas de salud pública más graves que se enfrentan en la actualidad en todo el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹ la obesidad se define como una acumulación excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud. En adultos, el índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso corporal y la estatura y se utiliza para identificar estos dos problemas de salud. La OMS define al sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 y hasta 29.9, y a la obesidad como un IMC igual o mayor a 30. De acuerdo con las cifras de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT, 2016), para adolescentes de 12 a 19 años, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue del 36.6%, mientras que para los adultos de 20 años y más fue del 72.5%.² Las prevalencias de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida fue mayor en las mujeres que en los hombres. También se encontró que en las zonas rurales es mayor la prevalencia de sobrepeso, mientras que en las zonas urbanas la obesidad fue más frecuente.²

Es importante reconocer que la obesidad es una enfermedad crónica que se ha asociado con el incremento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia, cardiopatía isquémica, eventos cardiovasculares, hígado graso, cáncer, depresión, osteoartritis y apnea del sueño, entre otros. Se estima que las personas con obesidad disminuyen su expectativa de vida de 8 a 10 años, en comparación con las personas de peso normal. Asimismo, se ha encontrado que la mortalidad por causa cardiovascular es 50% mayor en personas con obesidad y 90% mayor en pacientes con obesidad severa, en comparación con las personas con peso acorde con su estatura.³

Con respecto al tratamiento de la obesidad, se ha visto que con reducciones de entre el 5 y el 10% del peso inicial se obtienen cambios importantes y beneficios en todo aquel que lo logra, entre ellos están la disminución en las concentraciones de hemoglobina glucosilada (hbA1c), colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, presión arterial y reducción en el riesgo de padecer diabetes mellitus 2. En general, las guías de tratamiento recomiendan iniciar con cambios en el estilo de vida, que incluyen tres estrategias: cambios en el comportamiento (terapia conductual), cambios dietéticos e incremento en la actividad física. Se ha propuesto que el manejo de la obesidad debe realizarse de forma integral, con intervenciones psicológicas, nutricionales, farmacológicas e incluso quirúrgicas, en casos seleccionados.⁴ En las guías de la *American Heart Association* (AHA), el *American College of Cardiology* (ACC) y *The Obesity Society* (TOS), se hace hincapié en que el diagnóstico de obesidad no solo debe hacerse con base en el IMC, sino que debe incluirse la circunferencia de cintura como un factor de riesgo para determinar la necesidad de reducir el peso. Asimismo, estas guías insisten en que las intervenciones exhaustivas en el estilo de vida son la piedra angular para el tratamiento de la obesidad. Además, se hace la recomendación de realizar terapia conductual de manera intensiva, que debe realizarse de manera presencial, con por lo menos 14 sesiones en un periodo de seis meses. Las asociaciones realizaron una revisión sistemática de la evidencia sobre las dietas; de todas las dietas estudiadas se concluyó que el mejor predictor de éxito era el apego.⁴

La necesidad de tratamientos farmacológicos seguros es primordial. La FDA autorizó algunos fármacos para el tratamiento de la obesidad: orlistat, naltrexona-bupropion, fentermina, fentermina-topiramato, liraglutida y lorcaserina. En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aprobó a

la lorcaserina en 2017 para el tratamiento contra la obesidad.³

El presente trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión de la bibliografía científica disponible y actualizada sobre lorcaserina y ser un marco de referencia para la toma de decisiones respecto a la prescripción de este fármaco. Los alcances de este documento son:

- Realizar una revisión de la bibliografía científica actualizada y disponible sobre lorcaserina.
- Describir los nuevos hallazgos y los estudios clínicos que sirvieron como sustento para la aprobación de este fármaco y su posterior comercialización.
- Analizar el mecanismo de acción de lorcaserina, sus indicaciones y limitantes, así como la población que tendría el máximo beneficio con este medicamento.

Justificación

De acuerdo con las cifras de la Organización Mundial de la Salud, se calcula que en 2016, el 39% de las personas adultas de 18 años o más tenían sobrepeso y el 13% obesidad (OMS, 2016). En México, según cifras de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC, 2016), para adultos de 20 años y más la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad pasó del 71.2% en 2012 al 72.5% en 2016. Es por ello que resulta imprescindible utilizar todas las estrategias terapéuticas para poder combatir esta pandemia. Entre éstas está el tratamiento farmacológico como complemento a un plan alimentario, a la actividad física y modificaciones conductuales.

Es importante conocer a fondo los fármacos disponibles en el mercado para que, de esta manera, el médico pueda realizar una prescrip-

ción responsable. La lorcaserina es un nuevo medicamento disponible en México, recientemente aprobado por la FDA y COFEPRIS para el tratamiento de la obesidad. Debido a lo anterior, resulta pertinente una revisión de las propiedades farmacológicas de este medicamento, así como de sus indicaciones.

Conformación del grupo de trabajo

Para el desarrollo de este artículo de revisión se invitó a participar a médicos con especialidad en endocrinología y medicina interna, referentes nacionales e internacionales en el tema, con amplia experiencia en el manejo de pacientes con obesidad y que participaban en diferentes instituciones educativas y de servicio a la salud de diferentes ciudades de la República Mexicana.

Delimitación del enfoque y alcances

Los integrantes del grupo de trabajo definieron que los principales aspectos a abordar en este manuscrito sería describir el mecanismo de acción de lorcaserina, sus indicaciones y la población que tendría el máximo beneficio con la prescripción de este medicamento.

Población objetivo de análisis

Adultos mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, con diagnóstico de obesidad.

LORCASERINA

Lorcaserina fue aprobada en 2012 por la FDA y en 2017 por la COFEPRIS como coadyuvante a la dieta hipocalórica y al incremento en la actividad física para el manejo del peso en adultos (mayores de 18 años) con obesidad (IMC igual o mayor de 30 kg/m²) o sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²) con al menos una comorbilidad relacionada con el sobrepeso (por ejemplo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus 2).⁵

Farmacología

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor 2c de la 5 hidroxitriptamina (5HT_{2c}). Su mecanismo exacto de acción se desconoce, pero se considera que reduce la ingesta de alimentos y promueve la saciedad al activar selectivamente los receptores 5HT_{2c} localizados en las neuronas de proopiomelanocortina anorexigénicas en el hipotálamo.⁵

Por varias décadas ha sido claro que la serotonina (5HT) es un neurotransmisor muy importante para la regulación central del apetito, la saciedad y del metabolismo, y que el receptor 5HT_{2c} es el que media las acciones anorexigénicas de la 5HT. Las funciones anorexigénicas de los fármacos antiobesidad, como fenfluramina, se deben a las acciones agonistas de su metabolito norfenfluramina en los receptores 5HT_{2c}. La combinación de la fenfluramina y el derivado de anfetamina, llamado fentermina, demostró ser un supresor del apetito altamente efectivo, pero fue retirado debido a una tasa inaceptable de valvulopatías cardíacas. La fenfluramina también se asoció con hipertensión pulmonar, aunque la incidencia fue considerablemente menor que la de las valvulopatías. Ahora se sabe que ambas afecciones se deben a la interacción de la norfenfluramina con el receptor 5HT_{2B}.⁶

La lorcaserina es un agonista específico del receptor de 2C de la serotonina y destaca por su tolerabilidad y su baja tasa de efectos adversos. Los ecocardiogramas hechos en estudios de fase 3 en más de 5200 pacientes no mostraron un incremento estadísticamente significativo de valvulopatías.⁷

La eficacia y la tolerabilidad de la lorcaserina se basa en tres ensayos clínicos con distribución al azar frente a placebo de 52 semanas de duración (los estudios BLOSSOM, BLOOM y BLOOM-DM), en los que una dosis de 20 mg al día se

asoció con una pérdida moderada de peso del 2.9 al 3.6% respecto a placebo, con 47% de sujetos que superan una pérdida ponderal mayor al 5%. Los pacientes que pierden más del 5% a las 12 semanas de seguimiento obtienen mayores pérdidas de peso a las 52 semanas (-10.6 kg, lo que eleva al 85.5% a los pacientes que superan una pérdida ponderal mayor del 5% al finalizar el año).⁸

Farmacocinética

La lorcaserina se absorbe en el tubo gastrointestinal con un pico de concentración en plasma a las 1.5 a 2 h luego de la ingesta oral. La biodisponibilidad total de lorcaserina luego de la administración no se ha determinado. Tiene una vida media plasmática de 11 h. La ingesta de comida tiene un efecto mínimo en la concentración máxima plasmática (C_{máx}) y el área bajo la curva de la concentración plasmática contra el tiempo. Se une de forma moderada a las proteínas plasmáticas y es extensamente metabolizada por el hígado por diversas vías enzimáticas para luego ser eliminada en la orina. El principal metabolito circulante es el sulfamato de lorcaserina, el principal metabolito urinario es la lorcaserina *N*-carbamoil glucurónida. Los principales metabolitos son farmacológicamente inactivos en los receptores de serotonina.^{5,9}

Dosis

La dosis recomendada de lorcaserina es de 10 mg dos veces al día con o sin alimentos. No es necesaria ninguna titulación para mejorar la tolerabilidad del paciente al medicamento y tampoco es necesario ajustar la dosis de acuerdo con la edad, raza o sexo. Los pacientes que toman medicamentos concomitantes, así como los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática de moderada a grave tampoco requieren cambios en la dosis. Sin embargo, la lorcaserina no se ha evaluado en pacientes menores de 18

años, por lo que no se recomienda su administración en adolescentes o niños. La respuesta a la terapia continua con lorcaserina debe evaluarse luego de 12 semanas y el tratamiento con este medicamento debe suspenderse si el paciente no ha perdido 5% o más del peso basal a las 12 semanas de tratamiento.¹⁰

Estudios de fase 3

La aprobación de la lorcaserina por la FDA se basó en tres ensayos clínicos de fase 3. Dos de estos tres artículos (BLOOM, BLOSSOM) incluyeron individuos con obesidad o sobrepeso sin diabetes, mientras que el tercero (BLOOM-DM) analizó la eficacia de lorcaserina en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus 2.¹¹ El objetivo principal del estudio BLOOM fue evaluar la seguridad y la eficacia de lorcaserina para la pérdida de peso y el mantenimiento de la pérdida de peso cuando se administra en conjunto con cambios en el estilo de vida.¹² El estudio BLOSSOM tuvo como finalidad evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis distintas de lorcaserina (al administrarse de manera conjunta con cambios en el estilo de vida).¹³ El estudio BLOOM-DM tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia y seguridad de lorcaserina para bajar de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.¹⁴

El estudio BLOOM

El primero de los estudios fase 3 en ser publicado fue el estudio BLOOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*), que fue un estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la lorcaserina como tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Se evaluaron 3182 pacientes de 98 centros de Estados Unidos con diagnóstico de sobrepeso y obesidad (la media del IMC fue de 36.2 kg/m²). A los pacientes seleccionados

se les dividió en dos grupos: a los primeros les prescribieron 10 mg de lorcaserina dos veces al día durante 52 semanas, a los segundos se les prescribió placebo en la misma frecuencia. Todos los pacientes recibieron asesoramiento dietético y se les prescribieron recomendaciones de ejercicio.¹²

Después de un año de tratamiento, los pacientes que recibían placebo continuaron con el mismo, mientras que los pacientes en tratamiento con lorcaserina se reasignaron al tratamiento con placebo o con lorcaserina. Además, se realizaron ecocardiografías para identificar a los pacientes que tuvieran valvulopatía.¹²

Al año, el 47.5% de los pacientes del grupo de lorcaserina y el 20.3% de los del grupo placebo perdieron 5% o más de peso corporal ($p < 0.001$).¹² En los pacientes que recibieron lorcaserina durante el primer año y que perdieron 5% o más de su peso, la pérdida de peso se mantuvo en más pacientes que continuaron con lorcaserina en el segundo año que los que recibieron placebo (**Cuadro 1**). Además, la tasa de valvulopatías no se incrementó con la administración de lorcaserina.¹²

Los efectos adversos más frecuentes durante el primer año de tratamiento fueron cefalea (18%), infección de las vías respiratorias altas (14.8%),

Cuadro 1. Pacientes en tratamiento por un año con lorcaserina (dos veces al día) vs placebo¹²

	Lorcaserina 10 mg dos veces al día (n = 1538)	Placebo (n = 1499)
Pacientes que alcanzaron 5% o más de pérdida de peso [n (%)]	731 (47.5%)	305 (20.3%)
Pacientes que alcanzaron 10% o más de pérdida de peso [n (%)]	348 (22.6%)	116 (7.7%)

nasofaringitis (13.4%), mareo (8.2%), náusea (7.5%), diarrea (6.8%), infección de las vías urinarias (6.7%) y estreñimiento (6.7%); sin embargo, las tasas de efectos adversos graves fueron similares en ambos grupos (del 0.1 al 0.3%).¹²

El estudio BLOSSOM

El siguiente estudio de fase 3 en ser publicado fue el estudio BLOSSOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study of Obesity Management*), que fue un estudio multicéntrico, con duración de un año, con distribución al azar, doble ciego, con grupo control con placebo, paralelo, que fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de lorcaserina (10 mg una vez al día y 10 mg dos veces al día). En éste se incluyeron 4008 pacientes de 97 centros de investigación de Estados Unidos. Además del asesoramiento en la dieta y el ejercicio, a los pacientes se les asignó al azar (en una proporción 2:1:2) 10 mg de lorcaserina dos veces al día, 10 mg de lorcaserina una vez al día o placebo. Se observó que una muestra significativa de pacientes tratados con lorcaserina una o dos veces al día perdieron por lo menos 5% de su peso basal (40.2 y 47.2%, respectivamente) en comparación con el placebo (25%).¹³ Se alcanzaron pérdidas de más del 10% del peso basal en el 22.6% de los pacientes que recibieron lorcaserina dos veces al día y del 17.4% en los pacientes que recibieron el fármaco una vez al día, en comparación con el 9.7% de los pacientes que recibieron placebo.¹³ **Cuadro 2**

La evaluación ecocardiográfica demostró que la valvulopatía ocurrió en la misma proporción en los pacientes con lorcaserina dos veces al día que en los pacientes con placebo (2% en ambos grupos). Mientras que en el grupo al que se le administró la lorcaserina una vez al día, solo se reportó 1.4%.¹³

El estudio BLOOM-DM

La obesidad es un factor de riesgo bien conocido de diabetes mellitus 2 y es una característica presente en la mayoría estos pacientes. Perder peso puede ser más difícil en pacientes con diabetes mellitus 2, pero una reducción del 5% del peso corporal puede disminuir la resistencia a la insulina y mejorar el control de la glucosa.¹⁰

El estudio BLOOM-DM se realizó durante un año en 604 pacientes; fue un estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego y con grupo control. Este estudio se diseñó para evaluar la efectividad de la lorcaserina en pacientes con diabetes mellitus 1 cuyas concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c) eran del 7 al 10% y recibían tratamiento con metformina, sulfonilurea o ambos. Los sujetos del estudio se distribuyeron al azar para recibir 10 mg de lorcaserina dos veces al día, 10 mg de lorcaserina una vez al día o placebo, además del asesoramiento dietético y de ejercicio. La mayoría de los pacientes perdió 5% o más del peso corporal con lorcaserina dos veces al día o con lorcaserina una vez al día, en comparación con el placebo.¹⁴ **Cuadro 3**

Cuadro 2. Pacientes en tratamiento por un año con lorcaserina (dos veces al día) vs lorcaserina (una vez al día) vs placebo¹³

	Lorcaserina 10 mg dos veces al día (n = 1561)	Lorcaserina 10 mg una vez al día (n = 771)	Placebo (n = 1541)
Pacientes que alcanzaron 5% o más de pérdida de peso [n (%)]	737 (47.2%)	310 (40.2%)	385 (25%)
Pacientes que alcanzaron 10% o más de pérdida de peso [n (%)]	353 (22.6%)	134 (17.4%)	150 (9.7%)

Cuadro 3. Pacientes con diabetes mellitus en tratamiento por un año con lorcaserina (dos veces al día) vs lorcaserina (una vez al día) vs placebo¹⁴

	Lorcaserina 10 mg dos veces al día (n = 169)	Lorcaserina 10 mg una vez al día (n = 75)	Placebo (n = 157)
Pacientes que alcanzaron 5% o más de pérdida de peso [n (%)]	75 (44.6%)	41 (54.7%)	28 (17.9%)
Pacientes que alcanzaron 10% o más de pérdida de peso [n (%)]	35 (20.8%)	17 (22.7%)	9 (5.8%)

La HbA1c disminuyó 0.9 ± 0.06 con lorcaserina dos veces al día, 1.0 ± 0.09 con lorcaserina una vez al día frente a 0.4 ± 0.06 con placebo ($p < 0.001$, para cada uno). La reducción de glucosa en ayuno fue de 27.4 ± 2.5 con lorcaserina dos veces al día, de 28.4 ± 3.8 con lorcaserina una vez al día y de 11.9 ± 2.5 con placebo.¹⁴ La proporción de pacientes que alcanzaron las metas de concentraciones de HbA1c ($\leq 7\%$) fue del 50.4% con lorcaserina dos veces al día y del 52.2% con lorcaserina una vez al día, en comparación con 26.3% de los pacientes que tomaron placebo ($p < 0.001$).¹⁴ No hubo episodios severos de hipoglucemia en ningún grupo; sin embargo, la hipoglucemia sintomática fue más común en pacientes que recibieron lorcaserina en comparación con los pacientes que recibían placebo (7.4 y 6.3%, respectivamente).¹⁴

Eficacia y tolerabilidad

En los pacientes con y sin diabetes mellitus 2, la cefalea fue el efecto adverso más frecuente asociado con lorcaserina. En el grupo de pacientes sin diabetes mellitus, los efectos adversos más frecuentes con lorcaserina fueron infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, mareo y náusea. En los pacientes con diabetes mellitus, los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de espalda, nasofaringitis, náusea, infecciones de las vías urinarias y tos. Estos eventos tendían a ser de intensidad leve a moderada, solían remitir después de un periodo de tratamiento continuo y rara vez requirieron suspender el fármaco.^{15,16}

Una revisión cuidadosa de los datos clínicos de los estudios de fase 3 indica que la lorcaserina tiene una pequeña cantidad de efectos adversos en relación con la sensibilidad (principalmente parestesia e hipoestesia) y la cognición (alteraciones en la memoria y la atención, así como amnesia). En más de 3400 pacientes que recibieron lorcaserina dos veces al día, la euforia se reportó en solo seis pacientes y ésta fue transitoria, además de que ocurrió en el primer día. No hay reportes de alucinaciones en pacientes tratados con lorcaserina.¹⁶

La carcinogénesis potencial se evaluó en ratones CD-1 y Sprague-Dawley durante dos años. Los ratones mostraron que no hay riesgo adicional de padecer tumores con lorcaserina.¹⁷ Además, la lorcaserina no se asoció con elevaciones clínicamente relevantes en las concentraciones de prolactina, síndrome serotoninérgico o priapismo.¹⁶

Seguridad cardiovascular

Weissman y colaboradores analizaron los datos de los tres estudios de fase 3 (con un total de 5249 pacientes), se concluyó que la tasa de valvulopatía evaluada con ecografía fue similar en el grupo de pacientes que tomaba lorcaserina que en el grupo de pacientes con placebo.¹⁸

Otros fármacos serotoninérgicos (como sibutramina y fenfluramina), que tienen afinidad por los receptores 5HT2A o 5HT2B, se han retirado del

mercado debido a sus efectos adversos cardiovasculares.¹⁹ Por ello, el estudio CAMELLIA-TIMI 61 se realizó para evaluar la seguridad cardiovascular y la eficacia de lorcaserina.²⁰

El estudio se realizó en ocho países, fue doble ciego y tuvo distribución al azar con grupo control que recibió placebo. Los criterios de inclusión incluían que los pacientes tuvieran sobrepeso u obesidad, ya sea con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con múltiples factores de riesgo cardiovascular. Para que pudieran considerarse con enfermedad aterosclerótica, los pacientes debían tener al menos 40 años de edad y contar con antecedentes de enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Para que los pacientes pudieran calificar con múltiples factores de riesgo, éstos debían tener al menos 50 años de edad en hombres o 55 años en mujeres, tener diagnóstico de diabetes y al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: dislipidemia, hipertensión, tasa de filtración glomerular de 30 a 60 mL/min por 1.73 m², proteína C reactiva mayor a 3 mg/L, microalbuminuria o macroalbuminuria.²⁰

A los 1200 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se les asignó de manera aleatoria lorcaserina (10 mg dos veces al día) o placebo (600 pacientes en cada grupo). Al año, el 38.7% de los pacientes perdió 5% o más de peso en el grupo de pacientes con lorcaserina contra 17.4% en el grupo placebo (OR 3.01, IC95% 2.74-3.30, $p < 0.001$).²⁰ Durante el seguimiento (una media de 3.3 años), la tasa de los resultados de seguridad (compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio o evento cerebrovascular) fue del 2.0 y 2.1% por año en cada grupo, respectivamente.²¹ Los autores del estudio reportaron que la seguridad cardiovascular de la lorcaserina mostró no inferioridad contra el placebo. Uno de los hallazgos clave de este estudio fue que éste sugiere que los pacientes pueden

mantenerse con el tratamiento de lorcaserina por al menos tres años sin incrementar la incidencia de problemas cardiovasculares.¹⁹

Además, se observó que se redujo el riesgo de incidencia de diabetes en el 19% de los pacientes con prediabetes (HR 0.81, IC95% 0.66-0.99; $p = 0.038$) y el 23% en pacientes sin diabetes ($p = 0.012$). En los pacientes con diabetes, la lorcaserina dio como resultado la reducción del 0.33% en la HbA1c en comparación con el placebo al año de evaluación. Aunque en pacientes con diagnóstico inicial de diabetes mellitus los eventos de hipoglucemia fueron poco frecuentes, también fueron más comunes en el grupo de pacientes con lorcaserina.²¹ En un metanálisis, aunque reconocen que se necesitan estudios adicionales, los autores sugieren que en una población de pacientes con un IMC mayor o igual a 27 y en quienes no se han alcanzado las metas de control glucémico con un solo fármaco, la lorcaserina podría añadirse como una alternativa a un medicamento hipoglucémico.²² En otro estudio se señala que la lorcaserina no es útil solo para la disminución de peso, sino también para modificar los parámetros glucémicos y ayudar a prevenir la progresión de prediabetes a diabetes mellitus 2 y restaurar la normoglucemia en pacientes con prediabetes.²³

CONCLUSIONES

La lorcaserina es uno de los medicamentos recientemente aprobados para el tratamiento de la obesidad en Estados Unidos y en México. Se recomienda prescribirla a dosis de 10 mg dos veces al día con o sin alimentos. La presentación oral de este medicamento hace que sea un fármaco fácil de administrar. Además, es bien tolerado y con efectos adversos de intensidad leve a moderada. A diferencia de otros fármacos contra la obesidad, la lorcaserina tiene un buen perfil de seguridad a largo plazo y ha mostrado seguridad cardiovascular. Asimismo, se ha demostrado

que tiene efectos benéficos (en relación con mejorar las concentraciones de HbA1c) en los pacientes con diabetes mellitus, por lo que es un fármaco seguro para prescribirse en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras [internet]. Ginebra: OMS: 16 de febrero de 2018 [recuperado el 06 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe Final de Resultados.
3. Ferreira-Hermosillo A, Salame-Khuori L, Cuencia-Abruch D. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2018;56(4):395-409.
4. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am* 2018 Jan; 102 (1): 49-63. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.006.
5. Shukla AP, Kumar RB, Aronne LJ. Lorcaserin Hcl for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16 (16): 2531-8. doi: 10.1517/14656566.2015.1096345.
6. Meltzer HY, Roth BL. Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs. *J Clin Invest* 2013; 123 (12): 4986-91. doi: 10.1172/JCI70678.
7. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016;387(10031):1947-56. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3.
8. Rubio MA. Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: a la espera de la llegada del mirlo blanco. *Endocrinol Nutr* 2014; 61 (10): 501-504. doi: 10.1016/j.endonu.2014.11.002.
9. Zofingen, Switzerland: Arena Pharmaceuticals, Inc. Ficha técnica o resumen de las características del producto. BEL-VIQ (lorcaserin hydrochloride), tabletas; 2012. Reference ID: 3669820.
10. Hess R, Cross LB. The safety and efficacy of lorcaserin in the management of obesity. *Postgrad Med* 2013; 125 (6): 62-72. doi: 10.3810/pgm.2013.11.2713.
11. Nuffer W, Trujillo JM, Megyeri J. A Comparison of new pharmacological agents for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 2016; 50 (5): 376-88. doi: 10.1177/1060028016634351.
12. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 245-56. doi: 10.1056/NEJMoa0909809.
13. Fiddler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman N, Smith S, Shanahan W, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 3067-77. doi: 10.1210/jc.2011-1256.
14. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler M, Zhang J, Anderson C, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20 (7): 1426-36. doi: 10.1038/oby.2012.66.
15. Aronne L, Shanahan W, Fain R, Soliman W, Smith S, et al. Safety and efficacy of lorcaserin: a combined analysis of the BLOOM and BLOSSOM trials. *Postgrad Med* 2014; 126 (6): 7-18. doi: 10.3810/pgm.2014.10.2817.
16. Greenway FL, Shanahan W, Fain R, Ma T, Rubino D. Safety and tolerability review of lorcaserin in clinical trials. *Clin Obes* 2016; 6 (5): 285-95. doi: 10.1111/cob.12159.
17. Miller LE. Lorcaserin for weight loss: insights into US Food and Drug Administration approval. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113 (1): 25-30. doi: 10.1016/j.jand.2012.08.028.
18. Weissman NJ, Sanchez M, Koch GG, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6 (4): 560-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000128.
19. Roberts CA, Halford JCG. How does lorcaserin facilitate weight loss and who will benefit? *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (12): 692-693. doi: 10.1038/s41574-018-0109-y.
20. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Kuder J, Fanola C, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018; 379 (12): 1107-1117. doi: 10.1056/NEJMoa1808721.
21. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire D, Keech A, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392 (10161): 2269-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32328-6.
22. Neff LM, Broder MS, Beenhouwer D, Chang E, Papoyan E, Wang ZW. Network meta-analysis of lorcaserin and oral hypoglycaemics for patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Clin Obes* 2017; 7 (6): 337-346. doi: 10.1111/cob.12213.
23. Nesto R, Fain R, Li Y, Shanahan W. Evaluation of lorcaserin on progression of prediabetes to type 2 diabetes and reversion to euglycemia. *Postgrad Med* 2016; 128 (4): 364-70. doi: 10.1080/00325481.2016.1178590.