

**EFFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS EN EL APETITO**

**EFFECTS OF MEDICATION ON APPETITE**

**Gema Quiñones Alaya**

**Nutrición Humana y Dietética**

**Correspondencia: Laiste\_st8877@hotmail.com**

---

## **RESUMEN**

El hipotálamo está implicado en multitud de funciones del organismo, entre ellas, la regulación del apetito.

El objetivo principal de este estudio de revisión es recoger los datos disponibles sobre el efecto que diferentes tipos de fármacos pueden tener en el aumento o disminución del apetito, aún no estando directamente relacionado su uso con este fin, y de qué mecanismos se sirve para ello, destacando especialmente el grupo de los psicofármacos.

**Palabras clave:** medicación; psicofármacos; apetito; hipotálamo; trastornos alimentarios.

## **ABSTRACT**

Hypothalamus is involved in a great number of functions in the organism, including appetite.

The main objective of this study was to collect data about the effect that different types of medication might cause, increasing or decreasing appetite, even when this medication has not been prescribed with this purpose. This is especially relevant with respect to the psychopharmacological treatments.

**Key words:** medication; psychoactive drugs; appetite; hypothalamus; eating disorders

## INTRODUCCIÓN

En el cuerpo humano, nada ocurre en una parte sin que tenga consecuencias, más o menos importantes, en el conjunto, al tratarse de un sistema en el que todo está perfectamente interconectado. De esta forma, un órgano no tiene una única función, sino que puede estar encargado de dirigir múltiples funciones. Éste es el caso del hipotálamo. El presente trabajo se centra en la función de regulación del apetito de dicho órgano y de cómo agentes externos pueden interferir en esta tarea. En este sentido el estudio se basa en el efecto de los fármacos, especialmente los que se incluyen en el grupo de los psicofármacos. Actualmente, época en la que resulta cada vez más frecuente el empleo de medicamentos para distintos fines, deben tenerse en cuenta éste tipo de efectos, principalmente cuando la persona pueda verse afectada, como en el caso de los TCA.

## MÉTODO

Se incluyeron en esta revisión los trabajos relacionados con el objeto de estudio, utilizando la base de datos Medline ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), así como las revistas *Appetite* y *Clinical Nutrition*, de acceso libre.

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron: fármacos, medicamentos, psicofármacos, apetito, hipotálamo, centro regulador del apetito.

Se seleccionaron artículos completos, de acceso libre, redactados en inglés o castellano, principalmente de estudios realizados en humanos.

## RESULTADOS

Tras excluir aquellos artículos que no guardaban relación con el objeto del presente trabajo, fueron empleados un total de 16. Concretamente, 15 fueron obtenidos de la base de datos Medline y 1 de la revista *Appetite*.

### HIPOTÁLAMO

El hipotálamo es una estructura situada en la zona antero-inferior del diencéfalo, con un peso de unos 4g. Está compuesto por más de 90 núcleos y se puede dividir en 2 partes: el hipotálamo medial y el hipotálamo lateral.

Esta estructura establece una serie de conexiones, por un lado, las llamadas *aferentes*, relacionadas con funciones viscerales, olfativas y del sistema límbico, y, por otro lado, las conexiones *eferentes*, con implicación en los centros segmentarios simpáticos y parasimpáticos. A su vez, el hipotálamo se haya conectado con la hipófisis mediante el tracto hipotálamo-hipofisario y el sistema porta de capilares sanguíneos. El tracto hipotálamo-hipofisario permite la liberación de las hormonas vasopresina y oxitocina a los terminales axónicos que contactan con la neurohipófisis. El sistema porta de capilares sanguíneos conecta con el lóbulo anterior de la hipófisis y transporta factores de liberación hormonal (sintetizados en el hipotálamo) cuya acción en el lóbulo posterior de la hipófisis dará lugar a la producción y liberación de una serie de hormonas.

De este modo, el hipotálamo controla el Sistema Nervioso Autónomo, regula el Sistema Endocrino, la temperatura corporal, el comportamiento

emocional, el sueño y la vigilia, la ingesta de alimentos y agua, la diuresis, y participa, también, en la generación y regulación del ciclo circadiano.

### **Relación hipotálamo-apetito**

La sensación de hambre aparece, fundamentalmente, por la necesidad de cubrir el requerimiento energético del organismo. Cuando se estimula el centro del hambre, aparece la sensación de apetito y cuando el centro de saciedad es estimulado el deseo o necesidad de comer se detiene.

Por tanto, existe una gran implicación del cerebro en el acto de alimentarse, no sólo a nivel fisiológico, en el que la ingesta de alimentos (apetito) y el fin de esta ingesta (saciedad o sensación de plenitud) están condicionadas por el sistema nervioso autónomo y la producción hormonal, sino también a nivel social y cultural, en cuanto a lo que se aprende del entorno, la carga simbólica que se asocia a los alimentos y el acto de comer (1).

Son muchos y muy complejos los mecanismos implicados en el proceso de regulación de la ingesta. En resumen, una serie de hormonas y péptidos son liberadas desde diferentes órganos y tejidos (tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, tejido adiposo...) y llegan hasta el sistema nervioso central (SNC). Éste, procesa la información recibida mediante estímulos y genera mecanismos que producen la sensación de apetito (comienzo de la ingesta) o de saciedad (fin de la ingesta). (2)

Dentro del SNC, los núcleos funcionales del hipotálamo involucrados en el control de la alimentación y la homeostasis de la energía son el núcleo arcuato (ARC), paraventricular (PV), lateral (LA), ventromedial (VM) y

dorsomedial (DM). Dichos centros, a su vez, se ven influenciados por las vías aferentes y eferentes.

En primer lugar, una serie de estímulos neuro-sensoriales, producen la activación de las vías neuronales aferentes. Estos estímulos pueden ser desde información captada por los sentidos del gusto o el olfato, hasta indicadores a nivel metabólico, como el nivel de glucosa en sangre o la presencia de determinados estímulos neuronales periféricos (leptina e insulina, entre otros).

En un segundo lugar, estos estímulos serían procesados y ejercerían su efecto a través de los nervios vagales y simpáticos o mediante ejes psico-neuroendocrinos, como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal o el eje hipotálamo-hipófisi-tiroides (3, 4).

De manera resumida, los estímulos a los que se atribuye el efecto de aumentar el apetito, a nivel hipotalámico serían: ghrelina y factor liberador de hormona de crecimiento, en el sistema gastrointestinal; neuropéptido Y, orexinas y cannabinoides, en el sistema nervioso central. Aquéllos a los que se atribuye el efecto de disminuir el apetito serían: proteína similar al glucagón, el polipéptido pancreático, el péptido YY, la colecistoquinina y la oxintomodulina, en el sistema gastrointestinal; insulina y adrenalina (a través de sus efectos beta-adrenérgicos y estrógenos) en el sistema endocrino; leptina, visfatina y omentina-1 en el tejido adiposo; efectos beta-adrenérgicos de la noradrenalina en el sistema nervioso periférico; CRH, la melanocortina, la proteína agouti, CART y MCH en SNC (5).

La tabla 1 recoge, de forma esquemática, los factores de influencia en la regulación de apetito más estudiados en la actualidad:

**TABLA 1<sup>1</sup>**

<b>AUMENTAN EL APETITO (OREXÍGENOS)</b>	<b>DISMINUYEN EL APETITO (ANOREXÍGENOS)</b>
Grelina Neuropeptido Y (NPY) Péptido relacionado con <i>agouti</i> (AGRP) Hormona concentradora de melanina (HCM) Orexinas Galanina Ácido gamma-aminobutírico (GABA) Endocannabinoides Glucocorticoides Andrógenos Noradrenalina	Insulina Leptina Hormona alfa melanocito estimulante ( $\alpha$ -MSH) Tránsito regulado por cocaína y anfetamina (CART) Péptidos afines a glucagón (GLP) Colecistoquinina (CCK) Serotonina Bombesina Péptido inhibidor gástrico Glucagón Neuromedina B Somatostatina Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) Interleuquinas 1 y 6

<sup>1</sup> Tabla extraída de: Tébar Massó FJ, Garaulet Aza M, García Prieto MD. Regulación del apetito: nuevos conceptos. *Rev Esp Obes.* 2003; I (1): 13-20.

### **Relación hipotálamo-fármacos**

Muchos de los medicamentos, actúan a nivel del SNC, modificando el comportamiento de diversas formas, entre otras, impidiendo la recaptación de ciertas hormonas, bloqueando algunos receptores. Como consecuencia de la implicación existente entre el SNC y la regulación del apetito, éste puede verse afectado con el consumo de ciertos de estos fármacos.

Ocasionalmente, estas sustancias son utilizadas con la finalidad de producir efecto en la ingesta de alimentos y, por consiguiente, en la variación del peso corporal, como puede ser en el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria (anorexia nerviosa) u obesidad. No obstante, en otras ocasiones, esta modificación de la ingesta constituye un efecto secundario del fármaco como tratamiento de otras patologías, como es el caso del uso de psicofármacos en el tratamiento de algunas enfermedades mentales. Siendo estos casos en los que dicho efecto merece especial atención.

Algunos de los efectos de los psicofármacos son la provocación de sedación, modificación del estado de ánimo y de la percepción, hasta modificaciones en el propio comportamiento. Pueden clasificarse en base a diversos criterios, como puede ser su mecanismo de acción o su estructura química.

Atendiendo a la clasificación propuesta por Julien RM, 1995 (6), pueden observarse diez grandes grupos de psicofármacos: Depresores del SNC, sedativos tradicionales no selectivos; agentes ansiolíticos (tranquilizantes menores); agentes antiepilépticos (anticonvulsivantes); agentes antidepresivos; antimaníacos o estabilizadores del afecto; antipsicóticos o neurolépticos (tranquilizantes mayores); sustancias que mejoran el rendimiento cognitivo, aprendizaje, memoria y demencia; psicoestimulantes o estimulantes psicomotores; analgésicos narcóticos, opiáceos; psicodélicos y alucinógenos.

A partir de esta clasificación, aquéllos con mayor influencia sobre la regulación del apetito, son: agentes antiepilépticos (anticonvulsivantes); agentes antidepresivos; antimaníacos o estabilizadores del afecto; antipsicóticos



o neurolépticos (tranquilizantes mayores); psicoestimulantes o estimulantes psicomotores.

1. Agentes antiepilépticos (antoconvulsivantes): benzodiazepinas (BZD). Su método de acción se basa en la estimulación del sistema de neurotransmisión GABAérgico. Entre sus efectos se describen efectos hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsionantes, amnésicos y miorelajantes. En relación a la modificación de las pautas de ingestas, pueden tanto aumentar como disminuir el apetito.

De ellos destacan la *bupirone* y la *gepirone*, aunque no han mostrado efectos significativos en la modificación del apetito.

2. Agentes antidepresivos (7-9): tricíclicos y tetracíclicos, o no tricíclicos de segunda generación. Dentro de los primeros, los fármacos más destacados son *imipramina*, *desipramina*, *amitriptilina*, *nortriptilina*, *clomipramina*, *trimipramina*, *doxepina*, *protriptilina* y *amoxapina*. De manera general, actúan estimulando los sistemas neuroreguladores de las hormonas serotonina y noradrenalina, en mayor o menor intensidad. Dentro del grupo de los no tricíclicos o de segunda generación, el más destacado es la *maprotilina*, que actúa estimulando el sistema neuroregulador de la serotonina.

Sus efectos en relación al apetito y al peso corporal, son su *acción anticolinérgica*, que produce estreñimiento y mayor retención urinaria y su *acción antihistamínica* (bloqueando el receptor H1), que ocasiona un aumento del apetito. También se le atribuye la capacidad de aumentar la preferencia o impulso por la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos.

En definitiva, el uso de antidepresivos puede tener, como efecto secundario, algunos cambios en el apetito (en algunos casos aumentándolo, en otros disminuyéndolo, como se verá más adelante) e incluso la aparición de náuseas, lo que contribuye a la disminución de la ingesta.

Otros fármacos incluidos en el grupo de segunda generación son *trazadona* y *nefazodona*. Ambos son parecidos en estructura e inhiben la recaptación de serotonina y en menor intensidad de noradrenalina. En el caso de la *trazadona*, fue muy empleado en el tratamiento de la depresión hasta la aparición de los ISRS. Era efectivo en la reducción de atracones en bulimia nerviosa, sin embargo, se recomienda precaución porque puede provocar el efecto contrario, estimulando el apetito. Tiene un marcado efecto sedante. En cuanto a la *nefazodona*, también con un marcado efecto sedante, se observan como efectos adversos, entre otros, cefaleas, náuseas, somnolencia y por otro lado, aunque en menor medida que *trazadona*, aumento del apetito.

El *bupropión* es otro de los fármacos incluidos en este grupo, aunque su efecto es poco significativo. Presenta actividad dopaminérgica y noradrenérgica y sin efectos inhibitorios de la recaptación de serotonina. Además de sus limitados efectos en la modificación del apetito, está contraindicado en trastornos del tipo anorexia y bulimia nerviosas, por alguno de sus efectos adversos, como convulsiones.

De los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) el fármaco más destacado es la *fluoxetina*, aunque también se recogen *fluvoxamina*, *paroxetina*, *citalopram* y *sertralina*. Actúan estimulando el sistema neuroregulador de la serotonina de forma significativa, y en el caso de

la *paroxetina* (potente inhibidor de la recaptación de serotonina a nivel pre-sináptico), también actúa, aunque en menor medida, inhibiendo la recaptación de noradrenalina.

Centrándonos en la *fluoxetina*, por ser el más empleado de este grupo, uno de sus efectos más significativos es su capacidad saciante, disminuyendo el apetito y la consiguiente ingesta de alimentos, a través del bloqueo de la recaptación de serotonina a nivel hipotalámico.

Debido a su eficacia en la modificación de la conducta alimentaria (principalmente la *fluoxetina*) son un grupo de psicofármacos de uso habitual en el tratamiento de algunos trastornos de la conducta alimentaria, como bulimia nerviosa, disminuyendo el número y frecuencia de los atracones y de comportamientos purgativos, además de disminuir la apetencia por la ingesta de carbohidratos, algo frecuente en dichos episodios de sobre-ingesta. Como consecuencia de su capacidad saciante de es también empleada en el tratamiento de obesidad. En otros trastornos de la conducta alimentaria, como anorexia nerviosa, no se ha visto utilidad de estos psicofármacos, incluso en esta patología, así como en aquellas personas que presentan anorexia secundaria al cáncer, la *fluoxetina* y la *fluvoxamina* podrían estar contraindicados por algunos de sus efectos secundarios, como náuseas y efectos adversos gastrointestinales. No obstante, otros como el *citralopram* o la *sertralina*, ofrecen mejores resultados puesto que parecen producir menos interacciones.

De los inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (MAO), los más destacados son la *fenelzina*, la *trancilcipromina*, la *iproniazida*, la *selegilina*, la *moclobemida* *brofaromina* y la *isocarboxazida*. Actúan estimulando el

sistema neuroregulador de la serotonina y la noradrenalina. De manera general suele observarse un aumento del apetito, así como un aumento de la apetencia por los carbohidratos, como consecuencia de su capacidad de potenciar la transmisión monoaminérgica al inhibir la acción degradadora de la enzima monoaminoxidasa. A pesar de ser un fármaco eficaz en el tratamiento de estados depresivos, suele limitarse su uso por alguno de sus efectos secundarios, entre los que se encuentran numerosas interacciones con otros medicamentos y con algunas sustancias de determinados alimentos, además del aumento del apetito. En el caso de la *isocarboxazida*, produce el efecto contrario, puesto que disminuye el apetito.

De los fármacos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA) destaca la *mirtazapina*. Su método de actuación es a nivel de los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, con mecanismos diferentes. Por un lado, acción antagonista de los receptores alfa 2 adrenérgicos centrales. Por otro lado potencia los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos. Fármaco con efecto ansiolítico y favorecedor del sueño, puede producir aumento del apetito.

De los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) destaca la *venlafaxina*. Este fármaco comparte mecanismos de acción de los tricíclicos, pero es más semejante a los ISRS en cuanto a seguridad y efectos secundarios. Parece que los efectos dosis-dependiente aparecen de forma más rápida que en el resto de los fármacos antidepresivos. Puede provocar disminución del apetito.

3. Antimaníacos o estabilizadores del humor: el *litio*, empleado en el tratamiento de la psicosis maníaco-depresiva, es considerado uno de los más

eficaces. Basa su actuación en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos o colinérgicos, pese a no conocerse su mecanismo de acción con exactitud. Como efectos adversos se destacan temblores, polidipsia, episodios breves de náuseas o diarrea, sensación de debilidad o cansancio y de forma ocasional, aumento o pérdida del apetito y cambios en el peso corporal (10).

*Valproato*, se emplea como estabilizador del estado de ánimo, de forma alternativa al tratamiento con *litio*. Actúa estimulando el sistema neuroregulador GABAérgico. Entre sus efectos adversos destacan la dificultad de concentración, visión borrosa, vértigo, malestar gástrico, náuseas, vómitos. Puede actuar aumentando o disminuyendo el apetito y, en consecuencia, modelando el peso corporal. A dosis elevadas se observa aumento de la ingesta, pudiéndose controlar reduciendo las dosis. Se aprecia también la posibilidad de incrementar los niveles de leptina en sangre.

Junto con el *litio* y el *valproato*, se emplean también la *carbamazepina* y el *oxcarbazepina*, en el tratamiento del trastorno bipolar. Se observan efectos adversos similares a los descritos anteriormente, aunque sus efectos sobre el apetito son prácticamente nulos.

La *carbamazepina* actúa estimulando el sistema neuroregulador GABAérgico. Entre los efectos adversos que se pueden observar, especialmente con dosis elevadas, se encuentran las náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca o anorexia, entre otros.

En comparación con los resultados del *litio* y el *valproato*, el aumento de peso derivado de su uso, es menor. Se aprecia también un aumento de las lipoproteínas de alta densidad.

La *oxcarbazepina* ejerce su actividad principalmente a través del metabolito MHD. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, estabilizando las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibiendo la descarga neuronal repetitiva y reduciendo la propagación de impulsos sinápticos. Entre sus efectos adversos destacan astenia, fiebre, estreñimiento y dolor abdominal, entre otros. Su efecto sobre el apetito y el peso corporal es menos significativo que en los psicofármacos anteriores.

El *topiramato* es un antiepiléptico, incluido aquí por su efecto eutimizante, es un derivado monosacárido sulfamato sustituido. Se sugieren tres mecanismos de acción de este fármaco: bloqueo de los canales de sodio reduciendo la frecuencia de generación de los potenciales de acción en neuronas sometidas a despolarización sostenida. Facilitador de la acción del GABA incrementando la frecuencia de activación de receptores GABAérgicos subtipo GABA(A). Ligero antagonizador de la actividad neuroexcitatoria del receptor AMPA/kainato del glutamato, sin afectar al receptor NMDA. De entre sus efectos adversos se pueden destacar cansancio, mareo, hormigueo en las manos y pérdida de apetito y peso, algo que le diferencia del resto de los anticonvulsivos, que suelen aumentarlo.

4. Antipsicóticos o neurolépticos (tranquilizantes mayores): estos fármacos actúan provocando un aumento de la ingesta a través de bloqueos anticolinérgico, serotoninérgico e histaminérgico.

En la categoría de *fenotiacinas* se engloban una serie de sustancias, cuya acción consiste en la inhibición del sistema neuroregulador de la dopamina (receptor D2). Destacan *clorpromacina*, *mesoridazina*, *tioridazina*, *flufenazina*, *perfenazina* y *trifluoperazina*. Las cuatro primeras con efecto de elevación de la ingesta. Las dos últimas tienen efecto medio en el apetito.

En la categoría de *butirofenona* destaca el *haloperidos*, con efecto leve en el aumento del apetito.

De las *dibenzoxazepinas* destaca la *loxapina*, cuyo efecto aumentado el apetito es leve.

En la categoría de *dihidroindol* destaca la *molindona*, con un efecto leve a la hora de incrementar el apetito.

Del grupo de *difenilbutilpiperidina* destaca la *pimozida*, también con efectos leves en el aumento del apetito.

De los *tioxanteno* destaca el *tiotixeno*, presenta un efecto moderado en el aumento del apetito.

Los antagonistas mixtos, dopamina y serotonina, provocan reducción de la saciedad y por tanto aumento de la ingesta, como consecuencia de su acción bloqueante de los receptores H1, los dopaminérgicos, los alfa1, y los serotoninérgicos de la familia 1 y 2. Se conocen con el nombre de antipsicóticos

atípicos. Entre ellos destacan: *clozapina*, cuyo uso se relaciona con un aumento de los niveles de leptina, aumentando así la sensación de saciedad. Sin embargo, se le asocia aparición de diabetes en consecuencia del aumento de peso, como efecto secundario del consumo prolongado de este fármaco. *Olanzapina*, antagonista de los receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT), 5-HT<sub>2</sub> de serotonina y de receptores de dopamina D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>, indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. Se destacan somnolencia y aumento del apetito y peso corporal, como efectos adversos (11). *Quetiapina*, con acción bloqueante de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina) cerebral (5HT<sub>2</sub>) y con una afinidad moderada por los receptores de la dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Es empleado en el tratamiento de la esquizofrenia y sus efectos adversos son similares a los descritos anteriormente, astenia leve, sequedad de boca, rinitis, dispepsia o estreñimiento, de forma ocasional somnolencia, y un ligero aumento del apetito y el peso corporal durante las primeras semanas de tratamiento. *Aripiprazol*, también indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y, como el resto, actúa de forma combinada como agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina y 5HT<sub>1A</sub> de la serotonina y antagonista de los receptores 5HT<sub>2</sub> de la serotonina. Actúa como agonista de la dopamina cuando los niveles son bajos y como antagonista cuando están elevados. Como efectos adversos, se aprecian mareos, somnolencia, temblor, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento y astenia. *Risperidona*, es un antagonista, bastante selectivo, de los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) 5-HT<sub>2</sub> y los receptores de la dopamina D<sub>2</sub>. Como efectos adversos se observan, entre dispepsia, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento y, de forma habitual, un ligero aumento de peso, que se hace más evidente cuando este fármaco se usa



en conjunto con otros como la *clozapina* y la *olanzapina*. *Ziprasidona*, antipsicótico que actúa bloqueando los receptores dopaminérgicos D2 y 5HT2A (de la 5-hitroxitriptamina o serotonina), con una afinidad relativamente superior hacia los receptores 5HT2A. También es capaz de bloquear los receptores 5HT1D y 5HT2C serotoninérgicos, los alfa 1-adrenérgicos y los histaminérgicos H1, así como inhibir moderadamente la recaptación de serotonina y de noradrenalina, actuando como agonista de los receptores de 5-HT1A. Algunos de sus efectos secundarios son estreñimiento, náuseas, gases, astenia, cefalea. Los efectos en el apetito y cambios en el peso corporal tienden a ser mínimos o incluso nulos.

5. Psicoestimulantes o estimulantes psicomotores: *metilfenidato*, es un estimulante del SNC, cuyo mecanismo de acción aún no está claramente determinado, sin embargo, se observa que actúa estimulando el sistema activador del tronco cerebral y la corteza. Su empleo se lleva a cabo principalmente en niños con Trastornos por Déficit de Atención con Hiperactividad. Entre sus efectos adversos destacan principalmente el nerviosismo e insomnio, junto a cefalea, vértigo, dolor abdominal, náuseas, vómitos y sequedad de boca, que suelen aparecer al comienzo del tratamiento. Como resultado de estos efectos, especialmente aquellos que afectan al tracto gastrointestinal, suele observarse pérdida de apetito.

Existen también una serie de fármacos empleados en el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria, con objeto de producir cambios en el apetito, orientados a hacer más efectivo el tratamiento terapéutico en cada caso, como es el caso de obesidad, anorexia nerviosa o anorexia secundaria a

neoplasias. Entre ellos, se destacan aquéllos orientados al tratamiento de obesidad o anorexia nerviosa, por existir un mayor número de estudios en relación a su tratamiento y porque para el tratamiento de otros trastornos, como bulimia nerviosa y trastornos de la conducta alimentaria no especificados, se recurre principalmente al uso de psicofármacos ya comentados, más comúnmente el grupo de los ISRS.

Entre los fármacos empleados en el tratamiento de la obesidad (12-14) se encuentra la *sibutramina*, actualmente ya no comercializado en nuestro medio, tras su retirada por efectos secundarios graves. Se trata de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina, principalmente, y en menor medida, de dopamina. Actúa tanto estimulando la sensación de saciedad, como induciendo una mayor termogénesis, favoreciendo, así, una reducción del peso corporal. En principio era empleado como antidrepresivo, pero se describió como efecto secundario la disminución ponderal, ligada a una disminución del apetito. Puede ocasionar, también, insomnio, náuseas, sequedad de boca, cefalea, anorexia y estreñimiento. No se ha observado dependencia psicofísica a este fármaco.

*Rimonobant*, es también empleado como tratamiento de la obesidad. Bloquea el receptor CB1 del sistema endocannabinoide, que se encuentra abundantemente en el cerebro, especialmente en áreas de control del apetito. Los endocannabinoides son fosfolípidos poliinsaturados eicosanoides que se secretan en respuesta a la presencia de dolor o falta de alimentos. De manera que este fármaco actúa inhibiendo el apetito. Secundariamente, aumenta la termogénesis y, en consecuencia, promueve la pérdida de peso. De entre sus

efectos adversos destacan la presencia de mareo, insomnio y náuseas, entre otros.

*Clobenzorex*, es metabolizado como una amina simpaticomimética y, de esta forma, ejerce su acción a nivel hipotalámico, disminuyendo el apetito. Actúa aumentando la liberación de serotonina, noradrenalina y, en menor proporción, de dopamina. De entre sus efectos adversos se destacan insomnio, sequedad de boca, taquicardias y nerviosismo. Asimismo se destaca de forma negativa que, tras pocas semanas va perdiendo su efecto inicial y crea dependencia en los individuos que lo toman.

Las *anfetaminas* y sus *derivados*, han sido empeladas como tratamiento farmacológico de la obesidad. Potencian la liberación de noradrenalina y dopamina, resultando una disminución del apetito. Tanto *anfetaminas* como sus derivados *metanfetamina* y *fenmetracina*, presentan una fuerte capacidad adictiva, por lo que fueron retiradas del mercado.

Posteriormente, se modificó su estructura química para evitar la dependencia que ocasionaban, y, actualmente, se comercializan sus derivados *mazindol* y *fentermina*, que poseen la capacidad de reducir el apetito sin gran efecto adictivo. Como efectos secundarios destacan insomnio, irritabilidad y nerviosismo. Puesto que su relación beneficios/efectos secundarios es similar a los fármacos con acción serotoninérgica, su uso no es frecuente.

Entre los fármacos empleados en el tratamiento de la anorexia secundaria a neoplasias (15) destacan *Dexametasona*, *metilprednisolona* y *prednisolona*, todos ellos corticosteroides, sin grandes diferencias entre ellos, que muestran

efecto beneficioso en cuanto a aumento del apetito. Favorecen la ingesta de alimentos, mejorando, a su vez, la sensación de bienestar y la capacidad funcional del individuo como consecuencia de su acción euforizante a nivel central.

*Dronabinol* es un derivado de la marihuana, empleado en el tratamiento de pacientes con cáncer y enfermos de VIH, con objeto de mejorar su peso. Actúa estimulando el apetito, reduciendo las náuseas y mejorando el estado de ánimo. Se observan efectos beneficiosos incluso a dosis bajas y los efectos secundarios adversos son menores que los hallados con el uso de otros fármacos. No obstante, no es concluyente su recomendación en el tratamiento de caquexia tumoral por falta de datos.

Los fármacos del grupo de los *progestágenos* son muy empleados en el tratamiento de caquexia tumoral, especialmente *medroxiprogesterona* y *acetato de megestrol*. En cuanto a *medroxiprogesterona*, aumenta la ingesta de alimentos y hace positivo el balance proteico, mejorando la ganancia de peso. En el caso del *acetato de megestrol*, es un derivado de la marihuana, con efectos similares a los del *dronabinol*, resultando más efectivo en el tratamiento de caquexia tumoral. Favorece el aumento del apetito y la ganancia de peso. Este efecto orexígeno se relaciona con su acción a nivel central del hipotálamo y por su acción a nivel del sistema de las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF. Como efectos adversos destacan somnolencia, confusión y alteraciones de la percepción.

*Ciproheptadina* es un tipo de antihistamínico con propiedad antiserotoninérgica. Estimula el apetito y, por consiguiente, la ingesta de

alimentos, favoreciendo la ganancia de peso. De manera secundaria produce alteraciones de la consciencia. Sin embargo, actualmente no es concluyente la recomendación de esta sustancia como tratamiento de caquexia tumoral.

Existen otras sustancias que, pese a no actuar a nivel del hipotálamo, se les atribuyen efectos estimulantes del apetito. Algunos antidiabéticos orales, como *tolbutamida*, *clorpropamida*, *tolazamida*, *glibenclamida* y *acetohexamida*, por su efecto estimulante sobre la liberación de insulina pancreática. Del mismo modo que algunos antibióticos, como la *clortetraciclina* (16).

### **LA IMPORTANCIA DE LA INFLUENCIA DE LOS FÁRMACOS EN EL APETITO**

Existen numerosos fármacos que, de forma directa o como efecto secundario a su acción principal, influyen en la regulación del apetito y la sensación de saciedad.

Esto resulta de gran importancia, principalmente, porque este tipo de efectos puede ser beneficioso en el tratamiento de determinadas patologías en las que se persiga una modificación del patrón alimentario a través de una mayor o menor ingesta de alimentos, como puede ser en caso de los trastornos de la conducta alimentaria o patologías como VIH o cáncer, a las que se asocian estados ponderales bajos o superiores a la normalidad.

Contrariamente, debe tenerse en cuenta qué fármacos pueden tener este efecto cuando la modificación en la regulación del apetito no sea deseada e incluso cuando pueda perjudicar la evolución de la patología tratada.

La mayoría de estos fármacos ejercen su acción a nivel del SNC, por tanto, pueden interferir en varias de las funciones que controla este sistema, siendo la regulación del apetito una de ellas.

Un ejemplo del mal uso de los fármacos sería que, al emplear determinados psicofármacos, antidepresivos, en el tratamiento de la obesidad con objeto de mejorar el estado de ánimo del paciente dicha sustancia puede provocarle un aumento del apetito, que se manifestará con un aumento de la ingesta y, en consecuencia, un aumento del peso corporal. Se obtendría como resultado un fallo del tratamiento.

## **CONCLUSIÓN**

Dada la diversidad de fármacos con efectos en la regulación del apetito y su habitual uso en distintas patologías es aconsejable conocer bien sus efectos e interacciones con otros fármacos, a fin de obtener resultados beneficiosos para los enfermos y de no producirles efectos secundarios adversos que puedan empeorar su estado general de salud o impedir de algún modo su recuperación.

Parecen existir estudios más concluyentes, o que muestran resultados con mayor nivel de significación, en aquellos fármacos con efecto orexígeno, comparados con los que producen efecto anorexígeno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zheng H, Lenard N, Shin A, Rudolf Berthoud H. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: Reward-driven brain overrides repletion signals. *NIH Public Access*. 2010.
2. Tébar FJ, Garaulet M, García MD. Regulación del apetito: nuevos conceptos. *Rev Esp Obes*. 2003; Vol. I (1): 13-20.
3. Coniglio RI, Dahinten E, Boeri M, Lebrun F, Monsalve AM. Alteraciones en el eje hipotálamo-tejido adiposo y su relación con el riesgo para la aterosclerosis coronaria. *MEDICINA*. 2004; 64: 155-162.
4. Caixás A. Mecanismos de regulación del apetito y síndrome de Prader-Willi. *Endocrinol Nutr*. 2006.
5. Calzada-León R, Altamirano-Bustamante N, Ruiz-Reyes M. Reguladores neuroendocrinos y gastrointestinales del apetito y la saciedad. 2008.
6. Fernández A. Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamiento combinados (I). Utilidad comparada en los trastornos mentales. Barcelona: UOC; 2010. p.18-22.
7. Uher R *et al.* Adverse reactions to antidepressants. *The British Journal of Psychiatry*. II: 202-210.
8. Travé AL, Reneses A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Sistema Nacional de Salud*. 2002; 26 (1).
9. Cañas M y Buschiazzo H. Antidepresivos: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Cuál elegir?. *FEMEBA*. 2001; V (64): 8-9.

10. Brady KT, PhD MD, Charleston, SC. Weight Gain Associated with Psychotropic Drugs.
11. Case M, Treuer T, Karagianis J y Poole Hoffmann V. The potential role of appetite in predicting weight changes during treatment with olanzapine. *BMC Psychiatry*. 2010.
12. Salvador J, Silva C, Santos E. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *ANALES Sis San Navarra*. 2002; 25 (1).
13. Zárata A y Saucedo R. Fármacos utilizados para la obesidad. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2007; 5 (3).
14. Mingfang Li BM y Cheung Y. Pharmacotherapy for obesity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009.
15. De las Peñas R y Sorribes P. Tratamiento farmacológico de la anorexia y caquexia neoplásicas. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico; Capítulo XVI.
16. Pawan GLS. Drugs and Appetite. *Metabolic Division, The Middlesex Hospital Medical School*. Londres WIP 7PN.