

---

## Estudios para la correcta utilización del antidepresivo fluoxetina en su nueva aplicación en el tratamiento de la obesidad

J. Larralde, J. Jordán, J. Bressán, M. Muñoz, M. Esparza

---

### INTRODUCCIÓN

La fluoxetina (FLX) es actualmente uno de los antidepresivos más utilizados en la práctica clínica. Este fármaco además de su gran eficacia presenta la ventaja de sus escasos efectos colaterales en el tratamiento de la depresión. Una característica importante de este producto, es que frente a los efectos secundarios de otros antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos que conllevan a un aumento de peso e incluso a provocar obesidad, la fluoxetina provoca pérdida de peso<sup>1</sup>. Para explicar este efecto se admite, que la fluoxetina inhibe la recaptación de serotonina en las neuronas presinápticas<sup>2</sup>, a través de una acción central, sobre los centros hipotalámicos del hambre y de la saciedad, de la que se deriva su acción anorexígena y leptogénica. Esto dio origen a que en la década de los ochenta comenzaran los estudios de la posible utilidad de este antidepresivo bicíclico en el tratamiento de pacientes obesos<sup>3</sup>.

En esta línea de investigación en la actualidad, España participa en un proyecto internacional en la valoración de los efectos de la fluoxetina en pacientes obesos y/o diabéticos y/o hipertensos. Pero puesto que la fluoxetina es un fármaco de

administración oral y empiezan a ser estudiadas y conocidas actualmente con más precisión las interacciones fármaco-nutriente a nivel del tracto gastrointestinal, pensamos que es preciso conocer el efecto de esta sustancia a este nivel.

Dentro de la Fisiología y Nutrición un campo reciente de trabajo es el estudio de las interacciones entre fármacos y nutrientes<sup>4,5</sup>. Este proyecto tiene como objeto el estudio de los efectos que la fluoxetina pueda presentar sobre los procesos de digestión y absorción de nutrientes. Estos estudios serán llevados a cabo en tratamientos tanto a largo como a corto plazo.

Los resultados actuales sugieren que este fármaco también puede ser utilizado en el tratamiento de la obesidad por sus efectos anorexígenos y leptogénicos. Debido a que su administración es por vía oral y sus tratamientos son a largo plazo, nos parece necesario conocer los efectos de este derivado serotoninérgico sobre la digestión y absorción de hidratos de carbono, que podrán ser utilizados como apoyo científico en la práctica clínica para:

1. La instauración de una adecuada pauta dietética al paciente deprimido durante y tras la farmacoterapia con fluoxe-

tina. En este sentido, los antidepresivos adquieren mayor importancia en los ancianos, dada la prevalencia de utilización entre ellos, unido al frecuente déficit ponderal.

2. El establecimiento de prescripciones dietéticas ajustadas a la situación del paciente obeso no deprimido, durante y tras la utilización de fluoxetina, pues actualmente la dieta constituye un importante enfoque terapéutico en la obesidad. En nuestros días hay una amplia variedad de dietas de adelgazamiento pero no siempre convenientes desde el punto de vista científico y clínico.

3. La adopción de una adecuada farmacoterapia con fluoxetina en el siempre difícil manejo de la obesidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo por una parte con participación de voluntarios humanos y por otra con animales de experimentación.

Se han utilizado ratas de la raza Wistar con sexo y peso adecuados a cada experimento. Han sido sometidas a un ayuno de 24 horas antes de comenzar los experimentos. Las experiencias se realizaron en ayuno proximal.

1. Absorción *in vivo* de D-galactosa.
2. Técnica de perfusiones sucesivas de Ponz y cols. 1979<sup>9</sup>.
  - Efecto sobre los sistemas transportadores
  - Efecto sistémico del antidepresivo.
3. Actividad enzimática intestinal (método de Dahlqvist, 1984<sup>10</sup>).
  - Disacaridasas: maltasa y sacarasa intestinal.

Con voluntarios humanos se han diseñado dos grupos: grupo placebo y el grupo a que se le administró fluoxetina (60 mg/día).

## RESULTADOS

### A. En ratas:

#### 1. Efecto de la fluoxetina sobre la actividad de las disacaridasas.

La presencia del antidepresivo no modificaba significativamente ( $p > 0,05$ ) la

actividad enzimática ni de la sacarasa ni de la maltasa intestinales.

La actividad sacarasa en condiciones control fue de  $165 \pm 12$   $\mu\text{mol/g}$  proteína/min y en cambio en presencia de Fluoxetina 0,3 mM  $168 \pm 12$   $\mu\text{mol/g}$  proteína/min.

Para el otro enzima intestinal responsable de la digestión terminal de hidratos de carbono la maltasa, tampoco se modificaba en presencia de Fluoxetina ya que el valor en condiciones Control fue de  $2700 \pm 184$   $\mu\text{mol/g}$  proteína/min, mientras que con el antidepresivo la actividad era de  $2760 \pm 190$   $\mu\text{mol/g}$  proteína/min.

#### 2. Influencia de la fluoxetina en la absorción intestinal de D-galactosa *in vivo*.

En estos experimentos se realizaron siete períodos de absorción sucesivos de 10 minutos cada uno. El intestino se perfundía alternativamente con una solución salina con D-galactosa (Control) y la misma solución salina con el antidepresivo. La presencia de Fluoxetina 0,3 mM disminuía disngnificativamente ( $p < 0,01$ ) la absorción total de D-galactosa 2 mM. La inhibición empezaba a ser significativa en el primer período en el que se perfundía el antidepresivo (28%) y se hacía más pronunciada en los sucesivos períodos de perfusión (45%).

Además, el efecto inhibitorio de la fluoxetina era reversible al cesar la perfusión del antidepresivo.

#### 3. Efecto del antidepresivo en los componentes del transporte intestinal.

Para dilucidar cuál de los dos componentes implicados en el transporte intestinal de azúcares era afectado por la fluoxetina, se realizaron absorciones sucesivas con florricina. El antidepresivo no tiene efecto sobre la absorción pasiva de azúcares, con lo cual la inhibición producida por el fármaco es debida a una disminución del transporte activo.

#### 4. Acción sistémica de la fluoxetina.

Para evaluar si la fluoxetina pudiera tener un efecto sistémico, se perfundió en un asa intestinal durante 120 minutos una solución salina con el fármaco (asa 1) continua a otro asa intestinal donde se perfundía galactosa (asa 2). Bajo estas condicio-

nes el fármaco sólo puede alcanzar la pared intestinal del asa donde se perfunde el azúcar desde el lado sanguíneo.

Se observa que la absorción total del azúcar tendía a incrementar y que este efecto era significativo ( $p < 0,05$ ) tras 30 minutos de perfusión de fluoxetina. Para investigar si este efecto pudiera deberse a cambios en la permeabilidad pasiva se midió la absorción en estas condiciones y con florricina. La fluoxetina parece que incrementa el componente de la absorción de galactosa insensible a florricina.

#### 5. Estudio histológico.

El estudio histológico de la mucosa intestinal se ha realizado a partir de fragmentos de intestino de rata, sometidos durante períodos de absorción de una hora, a las condiciones experimentales propias de las técnicas de absorciones sucesivas. La perfusión de fluoxetina 0,3 mM durante 1 hora disminuyó significativamente el recuento de criptas de Lieberkühn (CC) ( $28,47 \pm 0,51$  vs  $26,50 \pm 0,45$   $p < 0,01$ ) y de criptas de vellosidades (CV) ( $70,42 \pm 1,25$  vs  $66,16 \pm 1,58$   $p < 0,05$ ), pero no modificó la relación entre CV/CC ( $2,48 \pm 0,09$  vs  $2,49 \pm 0,17$   $p = 0,36$ ) respecto al grupo control. El porcentaje de inhibición de la fluoxetina sobre los comportamientos proliferativo y funcional ha sido del orden del 6,9 y 6,0%, lo que indica que la actividad proliferativa en la unidad vellosidad-cripta se ha modificado de forma proporcional.

La profundidad de las criptas ( $244,37 \pm 6,1$   $\mu\text{m}$  y  $230,42 \pm 9,2$   $\mu\text{m}$  en condiciones control y con fluoxetina, respectivamente) y la longitud de las vellosidades ( $630,25 \pm 22,9$   $\mu\text{m}$  frente a  $561,27 \pm 38,6$   $\mu\text{m}$  del grupo fluoxetina), no se ven significativamente afectados por el fármaco.

#### B. En humanos:

Respecto a las experiencias con humanos, los participantes fueron seleccionados bajo el criterio de Índice de Masa Corpotal (IMC) superior a  $29 \text{ kg/m}^2$ , el diagnóstico de diabetes mellitus tipo II (DMNID) con una glucemia basal mayor que 140 mg/dl.

A los pacientes se les administró placebo o fluoxetina (60 mg/día) durante 53 semanas.

La pérdida de peso en el grupo fluoxetina fue significativamente mayor que la ocurrida en el grupo placebo en la semana 5, cuando el primero ( $n = 11$ ) perdió  $2,70 \pm 0,35$  kg (media  $\pm$  ESM) y el último ( $n = 13$ ) llegó a  $0,18 \pm 0,54$  kg ( $p < 0,001$ ). En la semana 17, los pacientes tratados con fluoxetina ( $n = 11$ ) tuvieron su máxima pérdida de peso ( $5,05 \pm 0,81$  kg) comparada con  $0,99 \pm 1,15$  kg ( $p < 0,01$ ) para aquellos pacientes sometidos al placebo. La máxima pérdida de peso alcanzada por el grupo placebo ( $n = 10$ ) ocurrió en la semana 13. A partir de la semana 17 hasta la semana 53 fue observada una recuperación significativa ( $p < 0,01$ ) en el peso medio perdido en pacientes tratados con fluoxetina. La misma tendencia de recuperación fue encontrada en el grupo placebo.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en animales en el estudio del efecto de la fluoxetina sobre el transporte de D-galactosa, permiten afirmar que el antidepresivo inhibe el transporte intestinal de dicho azúcar. La inhibición, además de que puede estar relacionada con la actividad ATPasa ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), cabe explicarla por un efecto a nivel del sistema de transporte acoplado al ión sodio. La fluoxetina afecta al metabolismo celular disminuyendo el consumo intestinal de oxígeno y la inhibición del transporte intestinal del azúcar no está asociada a mecanismos serotoninérgicos. *In vivo*, la inhibición de D-galactosa es reversible y parece estar asociada a alteraciones a nivel de la membrana luminal sobre el componente mediado. Desde el lado serosal, la fluoxetina parece aumentar la absorción intestinal del monosacárido por un incremento del componente difusional.

La máxima pérdida de peso observada tras la administración de fluoxetina en humanos se consigue en el cuarto mes de su utilización. A este período sigue una posterior recuperación del peso sugiriendo una tolerancia al fármaco.

Así, la fluoxetina puede ser recomendada como apoyo inicial, haciendo más sos-

tenible la dieta hipocalórica y facilitando la adopción de nuevos comportamientos dietéticos.

De esta manera, los resultados de este estudio sugieren que la administración de fluoxetina puede ayudar a los pacientes obesos a seguir una dieta y mejorar el control metabólico de la diabetes tipo II no insulino dependiente, sin efectos secundarios (bioquímicos y físicos) peligrosos.

### CONCLUSIONES

1. La FLX ejerce una acción inhibitoria totalmente reversible sobre la absorción intestinal de D-galactosa.

2. La presencia de FLX en la sangre determina, en experimentos *in vivo*, un ligero aumento del componente no sensible a florricina en la absorción de D-galactosa. En cambio, en sacos intestinales evertidos *in vitro*, no se observa ningún efecto de la FLX desde el lado serosal.

3. El efecto inhibitorio de la FLX sobre el transporte de D-galactosa no parece estar mediado por mecanismos serotoninérgicos del tracto gastrointestinal, al menos en lo que respecta a los receptores 5HT<sub>2</sub>.

4. Las alteraciones producidas por el antidepresivo sobre el balance neto de nitrógeno están más relacionadas con el nitrógeno retenido que con el ingerido.

5. La FLX modifica la composición corporal del animal consistente en un mayor porcentaje de proteína y agua, menor porcentaje de grasa subcutánea, sin alteración del componente mineral.

6. El antidepresivo desciende los niveles de triglicéridos, colesterol total y el índice de aterogenicidad, sin alterar las fracciones HDL y LDL.

7. Histológicamente, el consumo a largo plazo del fármaco, sólo parece afectar a la profundidad de las criptas y a la longitud de las vellosidades intestinales, aumentando sus valores.

8. En pacientes con diabetes mellitus no insulino dependientes (tipo II) complicada con obesidad, la administración de

FLX durante 52 semanas, promueve una máxima pérdida de peso en el grupo con FLX (5,0 kg) en la semana 17, siendo en el grupo placebo de 2,06 kg en la semana 13. Una gradual recuperación de peso ocurre hasta el final del ensayo, con una pérdida de peso neta casi nula para el grupo placebo y de 1,64 kg en el grupo FLX.

### BIBLIOGRAFÍA

1. FERGUSON J M, FEIGNER P. Fluoxetine-induced weight loss in overweight non-depressed humans. En: Drugs Regulating Food Intake and Energy balance. BRAY G. A., CAIRELLA M., eds. England: John Libbey 1987; 157-161.
2. FULLER R W, WONG D T, ROBERTSON DW. Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake. *Med Res Rev* 1991; 1: 17-34.
3. LEVINE L R, ROSENBLATT S, BOSOMWORTH J. Use of the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine, in the treatment of obesity. *Int J Obes* 1987; 11: 185-190.
4. BARCINA Y, ALCALDE A I, ILUNDAIN A, LARRALDE J. Effects of cephalixin and tetracycline on galactose absorption in small intestine. *Drug-Nutr Interact* 1986; 4: 299-307.
5. ALCALDE A I, BARCINA Y, ILUNDAIN A, LARRALDE J. Effect of amoxicillin on galactose transport across rat small intestine. *Drug-Nutr. Interact* 1987; 5: 71-79.
6. BARCINA Y, ILUNDAIN A, LARRALDE J. Effect of amoxicillin, cephalixin and tetracycline-HCl on intestinal L-leucine transport in rat *in vivo*. *Drug-Nutr Interact* 1988; 5: 283-288.
7. MENDIZÁBAL M V, IDOATE I, LARRALDE J. Effects of cefatrizine and cephaloglycine on L-leucine absorption in rat jejunum. *Comp Biochem Physiol* 1990; 96C: 317-320.
8. MENDIZÁBAL M V, IDOATE I, JORDÁN J, LARRALDE J. Effects of cefroxadine on L-leucine absorption in rat jejunum. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1991; 99: 247-250.
9. PONZ F, ILUNDAIN A, LLUCH M. Methods for successive absorption with intestinal perfusion *in vivo*. *Rev Esp Fisiol* 1979; 35: 97-103.
10. DAHLQVIST A. Method for assay of intestinal disaccharides. *Anal Biochem* 1984; 7: 18-25.