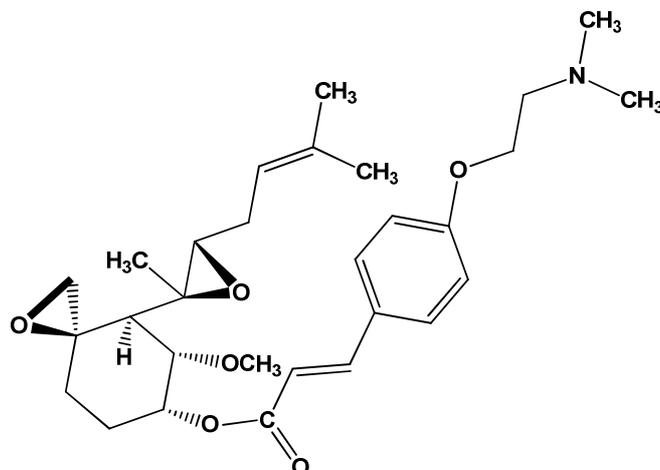


BELORANIB Y SÍNDROME PRADER WILLI



BELORANIB

(E)-(3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3S)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il 3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acrilato

La alteración genética *Prader Willi* es un síndrome que conduce a quienes lo padecen a comer desafortadamente, revolviendo incluso en la basura y tomando cualquier cosa que pueda ingerirse. Lógicamente, los afectados que no se someten a un estricto control dietético padecen obesidades exageradas. Sin un control de la ingesta, estas personas podrían ingerir alimentos hasta la dilatación gástrica, necrosis, hepatomegalia y perforación intestinal que derivaría en una peritonitis mortal.

Joe, el obeso y somnoliento muchacho inmortalizado por *Charles Dickens* en *Pickwick Papers*, en 1836, se ajustaba en su descripción con un caso de *Síndrome Prader Willi*.

Otros casos descritos en Londres durante la segunda mitad del siglo XIX eran tratados con lo que se denominaba “dieta animal” y *extracto de Fucus vesiculosus* buscando saciar a la persona afectada; bien es verdad que sin demasiado éxito.

[La denominación de este síndrome es patronímica de los médicos suizos *Andrea Prader* (1919-2001) y *Heinrich Willi* (1900-1971), quienes describieron el cuadro clínico en el año 1956 en varios niños de la Confederación Helvética, junto a *Alexis Labhart*. En un principio se le llamó *Síndrome Prader Labhart Willi*, pero ahora se le resume como *Síndrome Prader Willi*, tras la publicación de un libro en el que no participó el Dr. *Labhart*. *Andrea Prader* fue uno de los fundadores de la endocrinología pediátrica, sustituyendo a *Guiod Fanconi* en la cátedra de Pediatría del *Children’s Hospital* de Zúrich].

Beloranib, un medicamento para el control de la obesidad desarrollado por *Zafgen*, está mostrando resultados esperanzadores por lo que respecta al control de la obesidad asociada al *Síndrome Prader Willi*. Las conclusiones de un ensayo clínico, limitado tanto en cuanto al número de pacientes como a su duración, ha evidenciado

que *Beloranib* disminuye la lipogénesis e incrementa la lipólisis [β -oxidación de los ácidos grasos], consiguiendo una clara disminución de la masa ponderal de las personas afectadas por este inusual síndrome.

El estudio ha sido dirigido por *Jennifer Miller*, en la *Universidad del Estado de Florida*, Estados Unidos. Sin embargo, es necesario ser muy cauteloso ya que los mecanismos que subyacen en la obesidad ([considerada como enfermedad](#)) y en el *Síndrome de Prader Willi* son probablemente muy distintos.

La importancia que la obesidad tiene para la Industria Farmacéutica como posible negocio puede beneficiar indirectamente a las personas con el *Síndrome Prader Willi*. Así se ha manifestado *Janalee Heinemann*, responsable de la Asociación del *Síndrome de Prader Willi*.

El apetito compulsivo y voraz es un síntoma patognomónico del *Síndrome Prader Willi*, una alteración genética cuyas otras características incluyen hipotonía, hipogonadismo, *dismorfismo* facial (elongación de la cara, prominencia nasal), voz nasal, *cor pulmonale* (hipertrofia ventricular derecha), apnea de sueño, alteraciones de la conducta y retraso mental más o menos acentuado. La restricción de la ingesta alimentaria (o de cualquier sucedáneo) es la piedra angular del tratamiento, al objeto de evitar o disminuir la obesidad y las múltiples complicaciones asociadas a dicha condición. La *Fluoxetina* (antidepresivo “inhibidor de la re-captación de serotonina”) ha demostrado resultados favorables a la hora de controlar la ingesta alimentaria. [Recordar que los antidepresivos “inhibidores de la re-captación de serotonina” son relativamente útiles en el tratamiento de la bulimia].

La *Hormona de Crecimiento (Somatotropina)* contribuye a incrementar la estatura y reducir la grasa corporal de los niños afectados, si bien hay que vigilar muy estrechamente la hiperglucemia, un efecto adversos del tratamiento con Hormona de Crecimiento exógena.

La composición corporal de los enfermos del *Síndrome Prader Willi* está caracterizada por escasa masa magra, abundante masa grasa y baja estatura. Este patrón recuerda el de los niños con déficit de Hormona de Crecimiento. La administración de *Somatotropina (Hormona de Crecimiento)* a estos niños ha sido autorizada por la *Food and Drug Administration (F. D. A.)* norteamericana bajo criterio de *Uso Compasivo*.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES DEL SÍNDROME PRADER WILLI
Hiperfagia y obesidad desde la primera infancia
Hipotonía neonatal
Retraso mental leve a moderado
Desórdenes de la conducta e hipogonadismo durante la infancia y pubertad
Apnea del sueño; y <i>Cor Pulmonale</i> (hipertrofia ventricular derecha) en adultos

El *Síndrome Prader Willi* es un desorden genético consecuente a una alteración en uno o varios genes, todos ellos ubicados en una región crítica del cromosoma 15 paterno.

La prevalencia del *Síndrome Prader Willi* es de 1 de cada 15.000 nacimientos vivos. Es consecuencia de una mutación o una deleción de una región crítica del cromosoma 15 heredado del padre (cromosoma 15 q11-q13).

Aproximadamente el **60%** de los pacientes con *Síndrome Prader Willi* se deben a **deleción** de una región específica del cromosoma 15 heredado del padre.

Alrededor del **30%** de los afectados tienen una **disomía materna** del cromosoma 15 (los dos cromosomas 15 provienen de la madre, debido a un error de la segregación de los cromosomas durante la mitosis).

Y el **10%** restante de los casos se presume es debido a diversas **microdeleciones o mutaciones puntuales** en el cromosoma 15 de origen paterno.

El defecto genético que desencadena el *Síndrome Prader Willis* desbarata el funcionamiento normal del hipotálamo, un área del *diencefalo* ubicada debajo del tálamo. Entre otras trascendentes funciones, el hipotálamo controla la sensación de hambre y sed, liberando hormonas con efectos sistémicos responsables del crecimiento y el desarrollo sexual. Un funcionamiento incorrecto del hipotálamo a consecuencia de un defecto del cromosoma 15, altera el elegante funcionamiento de esta compleja red de interacciones, de lo que resulta una sensación de hambre desaforada sin sensación de saciedad, junto a otra pléyade de signos y síntomas característicos del *Síndrome Prader Willi*.

Así mismo se ha usado tandas de tratamiento con andrógenos. Éstos pueden mejorar la composición corporal pero conllevan riesgos de alterar el comportamiento, ya de por sí deteriorado, de estos enfermos.

El *Síndrome Prader Willi* se enmarca dentro de un conjunto más amplio de cuadro clínicos hipotalámicos relacionados con la saciedad, tales como el *Síndrome Kleine-Levin* (donde se alternan periodos de *hiperfagia* con otros de somnolencia extrema); y la *hiperfagia* subsecuente al daño hipotalámico causado por cirugía (*craneofaringioma*) o irradiación.

El ensayo clínico realizado con *Beloranib* involucró a tan solo 17 personas a las que se siguió durante cuatro semanas. Cuando el parámetro usado fue la reducción de peso, la diferencia entre los resultados conseguidos con el fármaco y el placebo no mostraron significación estadística. Pero el criterio de valoración de los resultados tal vez no sea el más adecuado. Además, el estudio es tan limitado que no permite obtener conclusiones extrapolables.

Los resultados de este estudio no han desanimado al fabricante, *Zafgen*. En declaraciones de *Thomas E. Hughes*, presidente ejecutivo de *Zafgen*, el laboratorio prevé realizar un ensayo más amplio encaminado a conseguir la autorización de *Beloranib* en los niños con *Síndrome Prader Willi*.

Otra empresa farmacéutica, *Ferring Pharmaceuticals*, planea iniciar un estudio con su fármaco *Carbetocina*. El mecanismo de acción de *Carbetocina* (*Duratobal*®) remeda la de la *Oxitocina*, mejorando tanto los problemas de comportamiento como el apetito exagerado. De hecho *Carbetocina* se utiliza actualmente en terapéutica, al igual que *Oxitocina*, como inductor del parto.

Un pequeño estudio usando *Oxitocina* mostró que esta hormona podía mejorar no solo los problemas de comportamiento asociados a la enfermedad sino también frenar el apetito desenfrenado.

Rhythm Pharmaceuticals, otra empresa farmacéutica de reciente creación, también tiene un fármaco potencial contra la obesidad vinculada al *Síndrome Prader Willi*, designado como **RM-493**. Se trata de un péptido antagonista del *receptor tipo 4 de la melanocortina* (abreviadamente **MC4R**).

Rhythm tiene también un derivado de la *grelina* natural designado en los estudios pre-clínicos que se están llevando a cabo como **RM131**.

Arena Pharmaceuticals, fabricante y comercializador del medicamento contra la obesidad *Belviiq*® (*Lorcaserina*), también está considerando realizar ensayos para expandir las indicaciones de su medicamento a fin de incluir a niños con *Síndrome Prader Willi*.

Así mismo existen diversas líneas de investigación realizados en el ámbito académico que también tratan de hallar fármacos potencialmente útiles para esta insólita alteración genética.

El principal problema, en palabras de *Theresa Strong*, presidenta de la Junta de Asesoramiento Científico de la Fundación para el *Síndrome Prader Willi*, es reunir un número suficiente de afectados para poder realizar estudios clínicos de los que sea posible extrapolar conclusiones estadísticamente significativas.

Los enfermos del *Síndrome Prader Willi* no solo tienen un enconado apetito que les lleva a buscar alimentos en la basura, a pesar de estar bien nutridos, sino que su metabolismo es lento. Ambas condiciones determinan una inexorable tendencia a ganar peso. La situación se complica porque suelen sufrir retraso intelectual y, con frecuencia, manifiestan comportamientos autistas.

La lucha de los familiares y cuidadores de estos pacientes se dirige a controlar el peso de los niños.

La comprensión de los mecanismos que subyacen en la enfermedad de *Prader Willi* sería de gran utilidad para entender muchos otros trastornos alimentarios (anorexia y bulimia, siendo los más conocidos); así como la tendencia a la obesidad, una verdadera plaga mundial.

Los resultados de algunos estudios experimentales han encontrado bajos niveles de *Factor Neurotrófico* en la sangre de los pacientes. También se ha descubierto que las

personas con *Síndrome Prader Willi* tienen elevadas concentraciones de la hormona *Grelina*, a diferencia de otras formas de obesidad de diverso origen. [La *Grelina* es un péptido segregado por células especializadas del *fundus* gástrico y del páncreas].

La autorización de *Beloranib* para el tratamiento de la obesidad requerirá ensayos clínicos en miles de pacientes, teniéndose muy en cuenta los posibles efectos adversos. Sin embargo, la aprobación para pacientes con *Síndrome de Prader Willi* no sería tan exigente, al tratarse de una enfermedad rara. Se tendría una consideración más laxa ante los efectos secundarios y adversos del fármaco, sobre todo teniendo en cuenta la urgente necesidad de un tratamiento efectivo de este síndrome. Podrían bastar cientos de pacientes para llevar a cabo los estudios clínicos conducentes a su autorización. Bajo estas consideraciones el laboratorio fabricante, *Zafgen*, podría presentar una solicitud de aprobación acelerada de su producto.

Beloranib actúa mediante la inhibición de la hormona “Metionina-aminopeptidasa-2”. La inhibición de esta enzima con actividad hormonal estimula la lipólisis e inhibe la lipogénesis.

Los 17 pacientes del estudio comentado al principio del artículo eran residentes de un hogar para personas con *Síndrome Prader Willi*, en *Gainesville, Florida*, Estados Unidos, donde se les controla la ingesta calórica. Durante el tiempo del estudio se incrementó la ingesta calórica diaria un 50% para valorar si el medicamento, *Beloranib*, afectaba al apetito y al peso.

La Organización Internacional *Síndrome Prader Willi* tiene la página web: www.ipwso.org

La *Prader Willi Syndrome Association* fue creada en Estados Unidos en el año 1975; y la *Prader Willi United Kingdom Association* se creó en el año 1980.

La Asociación del *Síndrome Prader Willi* en España tiene la página web: www.prader-willi-esp.com

Zaragoza, 17 de enero de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza