



Pharmacological approaches in obesity treatment

Title in Spanish: *Tratamiento farmacológico de la obesidad*

Juan Tamargo^{1,*}

¹Departamento Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Académico Numerario de la RANF.

ABSTRACT: Obesity is the most prevalent metabolic disease and a risk factor for cardiovascular diseases and, therefore, it should be treated. Drug treatment should be understood as an adjunctive measure of changes in lifestyle that are the first step of treatment, being indicated only in obese patients and in overweight patients with associated cardiovascular diseases (eg, hypertension, type 2 diabetes or dyslipidemia) when diet and exercise during the previous 2-3 months have been found ineffective. We must remember that drugs do not cure obesity, its long-term effect is modest, they can produce adverse reactions (sometimes severe) and discontinuation of treatment leads to a rapid gain in body weight. This chapter discusses the pharmacological treatment of obesity, analyzes the main objectives of drug therapy, the barriers that hinder the treatment and the evidence supporting the drugs at the present time accepted by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency.

RESUMEN: La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente y un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares razón por la que debe ser tratada. El tratamiento farmacológico debe entenderse como una medida coadyuvante de los cambios en el estilo de vida que constituyen el primer escalón del tratamiento, estando indicado tan sólo en pacientes obesos y en pacientes con sobrepeso que presentan patologías asociadas (p.ej., hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o dislipidemias) en los que la dieta y el ejercicio durante los 2-3 meses anteriores han sido inefectivos. Debemos tener presente que los fármacos no curan la obesidad, su efecto a largo plazo es modesto, pueden producir reacciones adversas (a veces graves) y que la interrupción del tratamiento conduce a un rápido aumento del peso corporal. En este capítulo analizaremos el tratamiento farmacológico de la obesidad, analizando los objetivos del mismo, las barreras que lo dificultan y la evidencia que avala los fármacos que actualmente han sido aceptados tanto por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y la European Medicines Agency.

*Corresponding Author: jtamargo@med.ucm.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 215-224

Received: May 1, 2016 Accepted: July 1, 2016

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad, definida por un índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m², se ha convertido en la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados y en uno de los mayores problemas socio-sanitarios de nuestro tiempo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, <http://www.who.int/en/>) en 2015 existían 2.5 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones de obesos. Sólo en los EEUU se calcula que en 2014 un 36 % de la población adulta (entre 20 y 74 años) era obesa (1) y en Europa la prevalencia de obesidad se ha triplicado en los últimos 20 años. Datos recientes indican que en España un 30 % de la población es obesa (hombres, 36 %; mujeres, 21 %) y un 70 % presenta sobrepeso (≥ 27 kg/m²).

Hoy sabemos que la obesidad es un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipidemia, arterioesclerosis, accidentes cerebrovasculares, diabetes tipo 2), depresión, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, cáncer (mama,

esófago, útero y colon) y hepatopatía grasa. Además, se relaciona con otras patologías, tales como la enfermedad de reflujo gastroesofágico, gota, cefaleas, celulitis, insuficiencia renal crónica, hipogonadismo, migraña o litiasis biliar. Además, la obesidad disminuye la calidad de vida y representa una estigmatización social para el individuo (2-4). Por el contrario, una pérdida de peso corporal ≥ 5 % reduce los factores de riesgo cardiovasculares previene o retrasa el desarrollo de la diabetes tipo 2, y mejora otras consecuencias negativas para la salud relacionadas con la obesidad (5-8). Todo ello justifica el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso.

En este capítulo analizaremos el tratamiento farmacológico de la obesidad, analizando los objetivos del mismo, las barreras que lo dificultan y, finalmente, revisaremos la evidencia que avala los fármacos que actualmente han sido aceptados tanto por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos como por la European Medicines Agency (EMA) (Tabla 1).

Tabla 1. Fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad

- 1. Tratamiento a corto plazo**
 - Fentermina, Dietilpropion, Fendimetrazina, Benzfetamina
- 2. Tratamiento a largo plazo**
 - Orlistat
 - Agonistas del GLP-1: liraglutida
 - Naltrexona/bupropion-SR

2. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

La obesidad es una enfermedad crónica que debe ser tratada. El objetivo del tratamiento farmacológico de la obesidad es mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir/tratar las complicaciones, cardiovasculares o no, que la obesidad conlleva (9-10). La Preventive Services Task Force de los Estados Unidos indica que el médico deben hacer hincapié a sus pacientes obesos de la importancia de los cambios en el estilo de vida (dieta sana, abandono del tabaco, aumentar la actividad física) (11, 12). Estos cambios son los pilares del tratamiento de la obesidad, pero requieren mucha disciplina y son difíciles de mantener. De hecho, tanto la FDA como la EMA indican claramente que el tratamiento farmacológico antiobesidad solo está indicado en: a) pacientes obesos y b) pacientes con sobrepeso que presentan patologías asociadas (p.ej., hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o dislipemias) en los que la dieta y el ejercicio durante los 2-3 meses anteriores han sido inefectivas. Es decir, que el tratamiento farmacológico debe entenderse como una medida coadyuvante de los cambios en el estilo de vida que debe adoptar el paciente. A ello debemos añadir que los fármacos no curan la obesidad, su efecto a largo plazo es modesto, pueden producir reacciones adversas (a veces graves) y que la interrupción del tratamiento conduce a una rápida ganancia del peso corporal (8, 13).

Por ello, antes de iniciar el tratamiento farmacológico de la obesidad es muy importante establecer metas realistas e indicarle al paciente que si no sigue de forma estricta la dieta y los cambios en el estilo de vida, no será posible alcanzar sus expectativas. El paciente obeso quiere perder un 25-35 % de su peso inicial en su primer año de tratamiento (11, 12) y, sin embargo, la mayoría sólo va a perder un 5-15 % del peso inicial (14). Incluso en ensayos clínicos en los que se aconseja de forma individual a los pacientes para que adopten hábitos de vida saludable, la mayoría de obesos pierde, en muchos casos, un 7-10 % del peso inicial al cabo de 1 año de tratamiento (8). Más aún, estos resultados no se alcanzan en atención primaria; de hecho, en muchos casos, en este medio no se observa una reducción significativa del peso corporal (15,16). Además, independientemente del éxito inicial del tratamiento, lo difícil es mantener el peso corporal a largo plazo, ya que el tratamiento en el mejor de los casos permite mantener la pérdida de peso, pero no normaliza el peso corporal (17). Por tanto, y para evitar futuras frustraciones, debemos explicar con claridad al paciente cuales van a ser los resultados del tratamiento. Un objetivo bastante realista es perder un 5-10 % del peso corporal al cabo de 6-12 meses y conseguir mantener esta reducción de peso a largo plazo.

Las directrices del NIH indican que la pérdida de peso a las 12 semanas de tratamiento predice la pérdida de peso al cabo de ≥ 1 año (18-20). Para que el tratamiento se considere eficaz la pérdida de peso debe ser > 2 kg durante el primer mes de tratamiento y > 5 % al cabo de 3-6 meses, y mantener el peso a este nivel (15, 16). Si tras comprobar la adherencia al tratamiento e incrementar la dosis el paciente no pierde ≥ 5 % del peso inicial al cabo 12 semanas de tratamiento, el beneficio a largo plazo será limitado y el fármaco debe ser discontinuado. Y la realidad es que un 30-60 % de los pacientes tratados no logran esta reducción de peso (20, 21).

También es necesario explicar al paciente que el objetivo más importante del tratamiento es mejorar los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos, a fin de reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad. Es muy importante que comprenda que una pérdida modesta de peso (p.ej., un 5 % al cabo de 1 año de tratamiento) mejora de forma significativa las cifras de presión arterial y las concentraciones plasmáticas de glucosa y de lípidos y aumenta la sensibilidad a la insulina (11, 13, 22, 23). Es decir, que los pacientes hipertensos o con diabetes tipo 2 van a obtener importantes beneficios (24). Por último, llegamos a la elección del fármaco que será siempre individualizada y siempre bajo estricta supervisión médica, teniendo presentes las posibles reacciones adversas que su uso conlleva.

3. BARRERAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

A pesar de la evidencia del que la obesidad es una enfermedad y un importante factor de riesgo cardiovascular y para múltiples patologías, un número importante de médicos no identifican la obesidad como una enfermedad que requiere tratamiento médico y, por tanto, no hacen suficiente hincapié en la necesidad de controlar la obesidad en sus pacientes (25). A esta postura ayuda que actualmente disponemos de muy pocas opciones terapéuticas, los fármacos antiobesidad presentan una eficacia limitada y pueden producir en ocasiones importantes reacciones adversas y, por último, que ningún tratamiento antiobesidad ha demostrado una reducción de la morbilidad cardiovascular.

4. LOS MÚLTIPLES FRACASOS EN EL TRATAMIENTO ANTI OBESIDAD

En los últimos 20 años diversos fármacos antiobesidad han tenido que ser retirados por problemas de seguridad. El primer fármaco utilizado en el tratamiento de la obesidad fue la anfetamina, un simpaticomimético de acción mixta que ejerce una acción estimulante sobre las vías noradrenérgicas y dopaminérgicas centrales (facilita la

liberación de ambos neurotransmisores e inhibe su recaptación neuronal) y potentes efectos anorexígenos y termogénicos. Sin embargo, las anfetaminas producen numerosas reacciones adversas cardiovasculares y dependencia psíquica y física, por lo que su uso como anorexígeno está actualmente prohibido. En 1997 se retiró la combinación de fenfluramina y fentermina tras demostrarse que producían alteraciones valvulares cardíacas e hipertensión pulmonar (26). En la actualidad los preparados que contienen anorexígenos de acción central han sido aceptados por la Food and Drug Administration (FDA) pero solo en tratamientos cortos (< 12 semanas de duración).

Desde el año 2000, se han retirado:

1) La fenilpropanolamina, un agonista de los receptores alfa- y beta-adrenérgicos y agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D1, por aumentar el riesgo de ictus hemorrágico en mujeres jóvenes (27).

2) En 2009 el rimonabant y la sibutramina. Rimonabant era el primer antagonista selectivo de receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), retirado tras haberse detectado un aumento significativo de casos notificados de trastornos psiquiátricos severos, depresión, e incremento en casos de pensamientos suicidas y suicidio consumados (28). La sibutramina es un inhibidor de la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina que potenciaba los efectos de la serotonina (sobre los receptores HT2A/2C) y de la noradrenalina (sobre el receptor $\beta 1$) a nivel central, tras comprobarse que aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (29).

4) En 2013 se retiraron en Europa la lorcaserina (aprobada en junio de 2012) y la combinación fentermina-topiramato (aprobada en julio de 2012) debido a un aumento del riesgo cardiovascular. Lorcaserina es un agonista selectivo de los receptores 2C de la serotonina (5-HT2C) de las neuronas POMC anorexígenas del hipotálamo que promueve la sensación de saciedad y reduce la ingesta de alimentos (30). Presenta una selectividad 7.5-15 veces mayor por los receptores 5-HT2C que por los 5-HT2A y 15-100 veces mayor por los 5-HT2C que por los 5-HT2B (31, 32). Ello se pensaba que permitiría reducir las posibles reacciones adversas neuropsiquiátricas y cardíacas mediadas a través de la estimulación de receptores 5-HT2A y 5-HT2C, respectivamente. Sin embargo, lorcaserina puede producir regurgitación valvular cardíaca, hipoglucemia, alteraciones siquiátricas (depresión) y síndrome serotoninérgico y en modelos animales produce distintos tipos de tumores (EMA/CHMP/15137/2013). La formulación de fentermina/topiramato de liberación prolongada que combinaba dosis baja (25-50 % de las habituales) de estos fármacos (3,75/23 mg; 7,5/46 mg; 11,25/69 mg y 15/92 mg) era una de las estrategias antiobesidad más potentes (33). El problema es que fentermina/topiramato aumenta la frecuencia cardíaca en reposo, particularmente a la dosis más alta (hasta 10 latidos/minuto), lo que plantea serias dudas acerca de su seguridad cardiovascular a largo plazo (34, EMA/109958/2013).

La pregunta lógica es ¿por qué se han comercializado fármacos que producen reacciones adversas tan graves? Y la respuesta es que la incidencia de algunas reacciones adversas es muy baja y que en la mayoría de los ensayos clínicos el seguimiento es de unos pocos meses (hasta 1 año), lo que impide conocer la incidencia "real" de las reacciones adversas hasta que no se utiliza en la población general. Es por ello, que el *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee* de la FDA exige que todos los nuevos fármacos antiobesidad deben demostrar que no aumentan la mortalidad del paciente (34).

5. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

5.1. Fármacos anorexígenos de acción central aprobados para el tratamiento a corto plazo

Cuatro fármacos noradrenérgicos de acción central (fentermina, dietilpropión, fendimetrazina, benzafetamina) han sido aprobados por la FDA para el tratamiento a "corto plazo" (8-12 semanas) de pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² para acelerar la pérdida de peso en personas con sobrepeso que hacen ejercicio e ingieren una dieta baja en calorías. Todos ellos pertenecen a la familia de las anfetaminas y reducen el apetito a través de la activación de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos (35). Sin embargo, estos fármacos fueron aprobados antes de que se establecieran los criterios actuales que se exigen a los fármacos antiobesidad: a) que produzcan una pérdida de peso ≥ 5 % frente a placebo o que la proporción de sujetos tratados con el fármaco que pierden ≥ 5 % del peso inicial sea ≥ 35 % y aproximadamente el doble de la proporción que pierde ≥ 5 % en el grupo placebo (18, 19); b) Que no produzcan reacciones adversas cardiovasculares. A este respecto, todos estos fármacos aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

La fentermina es una amina simpaticomimética que aumenta la liberación de noradrenalina y dopamina. Se prescribe con frecuencia fuera de indicación (*off-label*) por periodos largos de tiempo (6-12 meses), siendo el fármaco más recetado en los EE.UU. (36, 37). Se administra a la dosis de 37,5 mg por la mañana (antes o 1-2 horas después del desayuno, pero no a última hora de la tarde). Disponemos de pocos ensayos clínicos controlados en monoterapia con una duración ≥ 6 meses y los que describen sus efectos a largo plazo sobre los factores de peso cardiovascular incluyen muy pocos pacientes. En un ensayo doble ciego de 36 semanas de duración, la fentermina producía una pérdida de peso de 12,2 kg (4,8 kg el placebo) (38) y en un meta-análisis de 6 estudios de entre 2 y 24 semanas de duración, la fentermina (15-30 mg/día) producía una pérdida de peso adicional en relación a placebo de 3,6 kg, siendo la pérdida media del peso total de 6,3 kg (39). En otro ensayo controlado con placebo realizado en mujeres obesas tratadas con 30 mg de fentermina diariamente o de forma intermitente (en meses alternos) durante 36 semanas, la reducción del peso era similar con ambas pautas de tratamiento (12,2 y 13,0 kg, respectivamente, vs 4,8 kg con placebo). Sin embargo, el

51 % de los pacientes abandonaron el tratamiento (8 % en el grupo placebo) debido a reacciones adversas centrales (cefaleas, insomnio, irritabilidad, ansiedad), boca seca, disgeusia, mareos y, ansiedad (40). Además, fentermina produce taquicardia y aumenta la presión arterial, estando contraindicado su uso en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con glaucoma.

Dietilpropión (25 mg tres veces al día; 75 mg al día de una formulación de liberación controlada) presenta una eficacia y seguridad similar a la de la fentermina (36). En obesos que recibían una dieta hipocalórica, la administración de dietilpropión durante 6 meses producía una reducción del peso corporal del 9,8 % y del 10,6 % y al cabo de 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente (3,2 % el grupo placebo). Además, en los pacientes tratados con placebo durante 6 meses la administración de dietilpropión durante los 6 meses siguientes reducía un el peso corporal inicial (40). En un meta-análisis de 9 estudios con un reducido número de pacientes y un seguimiento de entre 6 y 52 semanas, dietilpropión (75 mg/día) producía una pérdida media de peso de 6,5 kg (3 kg con placebo) (39). Fentermina y dietilpropión también producen una reducción de peso significativa cuando se utilizan de forma intermitente (en meses alternos) (40).

La seguridad y eficacia de la benzafetamina (25 y 50 mg 1-3 veces al día) es mal conocida, aunque en dos estudios de 12 semanas de duración producía una pérdida de peso similar al de la fentermina (41,2). Benzafetamina se biotransforma en el organismo en anfetamina y metanfetamina, por lo que presenta el riesgo de abuso (pertenecer al grupo III del *U.S. Controlled Substance Act*). La fendimetrazina (35 mg 2-3 veces al día; 105 mg por la mañana de una formulación de liberación retardada) presenta una eficacia y seguridad similares a las de fentermina. Al igual que la benzafetamina pertenece al grupo III del *U.S. Controlled Substance Act* y ambos fármacos están contraindicados durante el embarazo

5.2. Asociación de naltrexona/bupropion-SR

Bupropion es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina aprobado como antidepresivo y para dejar de fumar que disminuye el peso corporal en pacientes deprimidos con sobrepeso u obesidad (43, 44). Sin embargo, el uso de bupropion en pacientes obesos no ha sido aprobado por la FDA. Si fue aprobada en 2014 una combinación de naltrexona/bupropión-SR (16 o 32 mg/360 mg) como complemento a una dieta hipocalórica y al aumento de la actividad física para el control de peso a largo plazo en adultos obesos o con sobrepeso. Las neuronas talámicas productoras de pro-opiomelanocortina (POMC) liberan la hormona estimulante de los melanocitos α (MSH α) que es responsable del efecto anorexígeno de la POMC y la β -endorfina inactiva este efecto (45). Bupropión estimula neuronas productoras de POMC y la naltrexona, un antagonista del receptores opioides, bloquea la autoinhibición de la POMC producida por la β -endorfina. Tres ensayos controlados (*Contrave Obesity Research* trials: COR-I, n = 1.742; COR-II, n = 1.496; y COR-BMOD, n = 793) han demostrado que el

tratamiento durante 1 año con naltrexona/bupropión-SR reduce el peso ~4-5 kg frente a placebo (45-48). Al final de los estudios el 48-66 % (16-42 % con el placebo) perdían ≥ 5 % del peso corporal inicial y el 25-42 % (20.6 % con el placebo) perdían ≥ 10 % del peso corporal, siendo el efecto más evidente en los que recibían 32 mg de naltrexona. En otro estudio de 56 semanas de duración realizado en pacientes diabéticos obesos naltrexona/bupropión-SR reducía el peso corporal (5 vs 1.8 kg en el grupo placebo) y aumentaba el número de pacientes con una pérdida ≥ 5 % (44,5 % vs 19 %). Además, reduce la hemoglobina glicosilada (HbA1C) y mejora los niveles plasmáticos de triglicéridos y HDL-C (48). La combinación produce náuseas, cefaleas, estreñimiento, mareos y vómitos (45, 47). Sin embargo, la incidencia real de reacciones adversas centrales y cardiovasculares aún es desconocida. Por ello, la EMA ha solicitado un estricto plan de gestión de riesgos y recomienda suspender el tratamiento con naltrexona/bupropión-SR si tras 16 semanas de tratamiento el paciente no ha perdido, al menos, un 5 % de su peso corporal inicial (EMA/805547/2015)

5.3. Inhibición de las lipasas gastrointestinales

Orlistat es un derivado de lipstatina, producido por el *Streptomyces toxytricini* que actúa como potente inhibidor de las lipasas gastrointestinales. El fármaco no se absorbe por vía oral y que cuando se administra durante o 1 hora después de las comidas, reduce en ~30 % la absorción de la grasa ingerida, aunque no interfiere en la absorción de hidratos de carbono, proteínas y fosfolípidos (49, 50). Sin embargo, puede reducir la absorción intestinal de vitaminas liposolubles (A, D, E, K; la vitamina D es la más afectada) y beta-caroteno, así como la absorción de otros fármacos (51).

En tres ensayos aleatorizados y comparativos frente a placebo realizados en pacientes con una dieta baja en calorías (600 kcal/día por debajo de sus necesidades metabólicas) orlistat (120 mg tres veces) reducía el peso corporal 2,5 kg más que en el grupo placebo al cabo de 52 semanas (49, 52). El porcentaje de pacientes en los que se producía una pérdida de peso ≥ 5 % al cabo de 1 año era del 35-73 % y el de los que perdían ≥ 10 % de un 14-41 %, porcentajes significativamente superiores a los observados en el grupo placebo. Al final del segundo año de tratamiento los tratados con orlistat perdían ~2,5-3,3 % del peso inicial más que el placebo (49, 52-55). Orlistat también disminuía los niveles plasmáticos de colesterol total- y LDL (4-11 %), la glucemia en ayunas y la PAS/PAD (1,8/1,6 mm Hg) al cabo de 1 año de tratamiento (53, 56-58). El estudio XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*) estudió 3.305 pacientes tratados con orlistat durante 4 años, de los que un 21 % presentaban intolerancia a la glucosa (59). La pérdida de peso al cabo de 1 año era >11 % con orlistat y 6 % en el grupo placebo y al final del estudio orlistat reducía el peso corporal 2,7 kg más que el placebo. En un meta-análisis de 22 ensayos que incluyeron pacientes, con y sin diabetes, seguidos durante 12 meses, orlistat producía

una pérdida de peso de 3.5 kg más que el placebo (60). En pacientes con diabetes tipo 2 orlistat también reducía de forma significativa los niveles de HbA_{1c} y mejoraba la sensibilidad a la insulina al cabo de 1 año de tratamiento con respecto al placebo (51, 61, 62). En pacientes hipertensos obesos y con hiperlipidemia, orlistat (120 mg 3 veces al día durante 1 año) también reducía los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C y Hb_{1c}, así como la glucemia en ayunas (63).

Dado que orlistat aumenta los triglicéridos en heces sin digerir, puede producir flatulencia, aumento de las deposiciones, esteatorrea e incontinencia fecal, lo que explica por qué muchos pacientes discontinúan el tratamiento al cabo de 1 año (36, 51, 64). Estas reacciones adversas pueden reducirse administrando suplementos de fibra en la dieta y reduciendo la ingesta de dietas ricas en grasas (65,66). Orlistat está contraindicado en pacientes con malabsorción digestiva, tras una colecistectomía y durante el embarazo o la lactancia.

Cetilistat es un inhibidor de la lipasa pancreática que facilita la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos absorbibles por la mucosa intestinal. Pacientes obesos con diabetes tipo 2 tratados con metformina, cetilistat (80 or 120 mg 3 veces al día) era tan eficaz como orlistat (120 mg tres veces al día) al cabo de 12 semanas de tratamiento, produciendo una reducción del peso corporal de 3.85 kg frente a placebo (67). Ambos fármacos reducían también la HbA_{1c}. La incidencia de reacciones adversas y de abandonos era inferior con cetilistat que con orlistat. Al igual que orlistat, cetilistat produce flatulencia, esteatorrea e incontinencia fecal.

5.4. Agonistas del receptor GLP-1: *exenatida* y *liraglutida*

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona secretada por las células L en el íleon terminal en respuesta a la ingesta de alimentos que disminuye la glucemia por estimular la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas y disminuir la de glucagón por las células alfa pancreáticas. GLP-1 también retrasa el vaciado gástrico, promueve la saciedad y reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal en pacientes con sobrepeso y en obesos con o sin diabetes tipo 2 (68).

La *exenatida* es un agonista del receptor GLP-1 con el que presenta una homología del 53 % que es resistente a la degradación por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Cuando se administra en pacientes con diabetes tipo 2 por vía subcutánea (5 ó 10 mcg dos veces al día, inmediatamente antes de las dos comidas principales) reduce el peso (1,6-2 kg al cabo de hasta 82 semanas de tratamiento), los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y postprandiales y la HbA_{1c}, retrasa el vaciado gástrico, y disminuye la ingesta de alimentos (19 %) (69-71). En obesos niveles elevados de glucosa en ayunas (IFG) e intolerancia a la glucosa (IGT) el tratamiento con *exenatida* durante 24 semanas reduce el peso corporal (5,1 kg vs 1,6 kg con el placebo) y normaliza la IGT y la IFG en el 77 % de los pacientes (56 % en el grupo placebo) (72). El estudio DURATION-1 (*Effects of exenatide long-*

acting release on glucose control and safety in subjects with type 2 diabetes mellitus) demostró que *exenatida* (2 mg una vez a la semana) produce al cabo de 52 semanas de tratamiento una pérdida de peso de 4,1-4,5 kg, reduce la HbA_{1c} y mejora la glucemia en ayunas (73). Los efectos secundarios más comunes son los gastrointestinales, en particular, las náuseas, vómitos y diarrea, cuya intensidad y duración disminuyen con el tratamiento (74). Se han descrito casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante, por lo que la FDA recomienda un control estricto de la función pancreática en los pacientes tratados con *exenatide*.

La *Liraglutida* es otro análogo de GLP-1 de acción prolongada que presenta una analogía estructural del 97 % con el GLP-1 humano. Está indicado en pacientes obesos y con sobrepeso si éstos presentan diabetes, hiperlipidemia, hipertensión o apnea obstructiva del sueño. Cuando se administra por vía s.c. (0,6-3 mg) produce una reducción dosis-dependiente del peso corporal de 3,5-5,8 kg que es superior a la producida por orlistat (68, 71, 75, 76). Los estudios LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) realizados en más de 4000 pacientes demostraron que *liraglutida* combinada con metformina reducía el peso corporal en pacientes diabéticos (1.8-2.8 kg), mientras que el peso aumentaba 1 kg cuando la metformina se asociaba con glimepirida (77). Resultados similares fueron observados cuando *liraglutida* se asociaba al tratamiento previo con metformina, glimepirida, metformina+glimepirida o metformina+rosiglitazona (71). Además, *liraglutida* reducía la PAS/PAD y la incidencia de síndrome metabólico y prediabetes. Recientemente, el estudio SCALE (*Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with co-morbidities: Scale™ obesity and pre-diabetes*) ha demostrado que a la *liraglutida* (3 mg día durante 526 semanas) reduce el peso corporal 8,4 kg (2,8 kg con el placebo) y que el 63,2 % y el 33 % de los pacientes alcanzaban una reducción de peso ≥ 5 % o del 10 %, respectivamente (27 % y 10 % en el grupo placebo) (78). Náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento, boca seca y distensión abdominal son las reacciones adversas más frecuentes, particularmente en las primeras cuatro semanas de tratamiento. También produce mareos, insomnio, astenia y fatiga.

5.5. *Neuropéptidos* y *neurotransmisores*

Diversos neurotransmisores y hormonas están implicados en la regulación del equilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, por lo que se ha pensado que podrían representar posibles dianas antiobesidad. Algunos presentan propiedades anorexigénicas y facilitan la pérdida de peso: amilina, bombesina, CRH, CART, calcitonina, colecistoquinina, glucagón, enterostatina, GLP-1, insulina, leptina, MSH α , neuromedina, neurotensina, oxitocina, péptido YY₃₋₃₆ (PYY), serotonina, urocortina y vasopresina. Por el contrario, otros péptidos estimulan el apetito e incrementan de peso: galanina, grelina, hipocretina 1 y 2, hormona concentradora de melanina (MCH), neuropéptido Y (NPY), opioides endógenos,

orexinas A y B o la proteína relacionada con agouti (AGRP).

La **leptina** es una proteína de 167 aminoácidos sintetizada en los adipocitos que regula la adiposidad y modula la conducta ingestiva (79). La leptina actúa sobre receptores hipotalámicos y produce una inhibición del apetito de tres vías: contrarrestando los efectos orexígenos de AGRP, NPY y la anandamida y estimula a nivel hipotalámico (núcleo arcuato) la vía POMC (MSHα/CART, péptido regulador de la transcripción de anfetamina y cocaína). La administración de leptina en pacientes con deficiencia de leptina disminuye la ingesta de alimentos y produce una pérdida de peso (80). En pacientes obesos que recibían una dieta hipocalórica (reducción de 500 kcal/día) la administración s.c. de leptina recombinante (0,01-0,3 mg/kg) producía al cabo de 24 semanas una disminución dosis-dependiente del peso corporal (1,3-7,1 kg vs 0,4 kg en el grupo placebo) que se acompañaban de reacciones adversas locales en el punto de inyección (81).

El PYY₃₋₃₆ es una hormona intestinal de 36 aminoácidos que se sintetiza y se secreta con GLP-1 por las células L en el intestino delgado. Tras una ingesta, los niveles plasmáticos de PYY₃₋₃₆ aumentan al cabo de 15 minutos, alcanzan su pico a los 90 minutos y permanecen elevados hasta 6 horas. NYY se une al receptor Y2, acoplado a proteínas G, en el núcleo arcuato (donde más del 80 % de las neuronas del neuropéptido Y coexpresan el RNAm del receptor Y2), preóptico, y dorsomedial del hipotálamo y suprime el apetito y disminuye la ingesta calórica de 24 horas en un 30 % (82). Los obesos presentan más bajos niveles de PYY en ayunas que se correlacionan inversamente con el IMC. Sin embargo, en un ensayo de 12 semanas realizado en pacientes obesos la administración intranasal de PYY (200 o 600 mcg tres veces al día antes de las comidas) producía una reducción del peso corporal de 1,4 y 3,7 kg frente a 1,4 kg en el grupo placebo), pero el 59 % de los pacientes tratados con la dosis alta abandonaron el estudio por náuseas y los vómitos (83).

6. FÁRMACOS ANTIPOBESIDAD ABANDONADOS

Además de los fármacos que ya hemos mencionado que han sido retirados del mercado, diversos fármacos que parecían ser efectivos han sido abandonados por: 1) producir reacciones adversas: anfetamina, bupropion, combinación fentermina-topiramato, fenilpropanolamina, fluoxetina, lorcaserina, rimonabant, sibutramina, hormonas tiroideas (hipertiroidismo, descalcificación ósea, aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares), dinitrofenos (cataratas, neuropatía), fenfluramina (valvulopatías cardíacas, hipertensión arterial pulmonar), efedrina (hipertensión, taquicardia, nerviosismo), cafeína (palpitaciones, taquiarritmias e hipertensión), tesofensina

[aumenta la presión arterial sistólica y diastólica (6,8/5,8 mmHg) y la frecuencia cardíaca (7,4 latidos/min)] y topiramato (cefaleas, fatiga, pérdida de memoria, confusión, somnolencia, insomnio, dificultad para concentrarse, parestesia, vértigo, anorexia, y disgeusia, litiasis renales); 2) Falta de efectividad: gonadotropina coriónica humana (HCG), fragmento ACTH 4-10 de la melanocortina, goma de guar, quitosano, axokine, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), *psyllium* (*Plantago psyllium*), ácido linoleico conjugado, ginseng (*Panax ginseng*).

7. USO RACIONAL DE FÁRMACOS

En el momento actual están aprobados un número reducido de fármacos, unos para el tratamiento de corta duración (hasta 12 semanas) y otros para el tratamiento a largo plazo (orlistat, liraglutida, naltrexona/bupropion-SR). En monoterapia, ninguno de los fármacos antiobesidad produce una pérdida >10 % del peso corporal basal. Pero la pérdida media de peso varía en función de los cambios en los estilos de vida, las comorbilidades del paciente y el tratamiento que estas conllevan. En la Tabla 2, se presentan una serie de aspectos a considerar a la hora de prescribir y/o seguir tratamiento farmacológico antiobesidad. Deben evitarse especialmente aquellos fármacos que aún no hayan sido definitivamente aprobados o aquellos que por medidas de seguridad hayan sido retirados del mercado. Se revisará periódicamente el tratamiento farmacológico no debiendo olvidarse que la obesidad requiere tratamientos prolongados y de por vida. Debido a las recientes retiradas del mercado de diversos fármacos antiobesidad, la FDA y la EMA recomiendan: a) un estricto control de la seguridad cardiovascular y central de los fármacos en desarrollo; b) realizar un estricto plan de gestión de riesgos, y c) suspender el tratamiento al cabo de un determinado tiempo cuando el paciente no ha perdido, al menos, un 5 % de su peso corporal basal.

Es importante recordar que muchos pacientes obesos presentan importantes comorbilidades que obligan a tratamientos que, en ocasiones, pueden aumentar el peso corporal y contrarrestar los efectos de los fármacos antiobesidad. Este es el caso de las sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2. Por ello, es necesario evaluar si es posible sustituir estos fármacos por otros con un efecto neutro o potencial de pérdida de peso cuando sea médicamente apropiado. Este es el caso de la metformina, el fármaco de elección en pacientes diabéticos, que produce pequeñas pérdidas de peso mantenidas (~3 kg frente a placebo), por lo que en monoterapia se convierte en el fármaco de elección en pacientes diabéticos obesos (84). Igualmente, la liraglutida será un fármaco de elección en los diabéticos obesos tratados con metformina o en los que no toleran este fármaco.

Tabla 2. Características generales del tratamiento de la obesidad.

1.	La obesidad la enfermedad metabólica más prevalente y un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares, razón por la que debe ser tratada
2.	El conocimiento de los mecanismos fisiológicos que regulan la ingesta de alimentos es la base para el desarrollo racional de nuevos fármacos.
3.	La base del tratamiento son los cambios en el estilo de vida (dieta sana, abandono del tabaco, aumentar la actividad física)
4.	El tratamiento farmacológico antiobesidad solo está indicado en: • Pacientes obesos • Pacientes con sobrepeso que presentan patologías asociadas (p.ej., hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o dislipemias) en los que la dieta y el ejercicio durante los 2-3 meses anteriores han sido inefectivas
5.	El tratamiento será siempre individualizado, teniendo presente las comorbilidades del paciente
6.	El objetivo del tratamiento farmacológico de la obesidad es mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir/tratar las complicaciones, cardiovasculares o no, que la obesidad conlleva
7.	Las combinaciones de fármacos representan un nuevo abordaje de la obesidad
8.	Los fármacos antiobesidad producen con frecuencia reacciones adversas graves, que explican la retirada del mercado de fármacos previamente aprobados
9.	Debido al estigma social que el sobrepeso conlleva, es frecuente el mal uso de los fármacos antiobesidad (ej. con fines cosméticos, fuera de indicación, a dosis inadecuadas o en combinaciones no aprobadas), algo que es estimulado por algunos medios de comunicación
10.	El tratamiento antiobesidad está plagado de numerosos fraudes (productos “milagro”) que son promocionados desde los medios de comunicación y que se venden a través de internet, en herbolarios y grandes superficies comerciales
11.	Debe evitarse la utilización de fármacos que no han sido aprobados y de los que desconocemos su eficacia y, sobre todo su seguridad, ya que muchos pueden producir reacciones adversas graves.
12.	El tratamiento antiobesidad es una tarea ardua que debe ser en todo momento supervisada por un médico experto que monitorizará la respuesta del paciente, debiendo suspender o cambiar el tratamiento si el paciente no responde o presenta reacciones adversas importantes.

Puesto que la obesidad es una enfermedad crónica, una nueva estrategia terapéutica es la asociación de fármacos, algo que habitualmente se hace, por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión arterial o de la diabetes, donde habitualmente se necesitan hasta 3 fármacos para alcanzar el objetivo terapéutico. La terapia de combinación permitiría la prescripción de dosis más bajas de cada medicamento y reducir la incidencia de efectos adversos (85). Sin embargo, son necesarios nuevos estudios que confirmen la seguridad y eficacia de esta estrategia terapéutica, ya que en algunos estudios no se ha podido confirmar una mayor efectividad de la combinación de orlistat (120 mg tres veces al día) y sibutramina (10 mg/día) (86).

Finalmente, debemos recordar dos hechos: 1) la obesidad representa un estigma social conlleva al mal uso de los fármacos (p.ej. fuera de ficha técnica, a dosis o en combinaciones inadecuadas); 2) El tratamiento antiobesidad está plagado de numerosos fraudes que son promocionados desde los medios de comunicación que anuncian y promocionan el consumo de productos “milagro” para bajar de peso de composición desconocida que se venden a través de internet, en herbolarios y grandes superficies comerciales. Debemos de recordar que su uso no está avalado por ensayos clínicos controlados en los que se haya demostrado su eficacia y, sobre todo, su seguridad, por lo que los pacientes se someten a un tratamiento cuyo beneficio se supone pero que, a buen seguro, producirá reacciones adversas. Por tanto, vuelvo a repetir que el tratamiento antiobesidad es una tarea ardua que debe ser en todo momento supervisada por un médico experto que monitorizará la respuesta del paciente, debiendo suspender o cambiar el tratamiento si el paciente

no responde o presenta reacciones adversas importantes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 447-54.
2. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Health-related quality of life in obese outpatients losing weight with very-low-energy diet and behaviour modification: a 2-y follow-up study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1072-80.
3. Hassan MK, Joshi AV, Madhavan SS, Amonkar MM. Obesity and health-related quality of life: a cross-sectional analysis of the US population. *Int J Obesity* 2003; 27: 1227-32.
4. Jia H, Lubetkin EI. The impact of obesity on health-related quality-of-life in the general adult US population. *J Public Health (Oxf)* 2005; 27: 156-64.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
6. Ryan DH, Bray GA. Pharmacologic treatment options for obesity: what is old is new again. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 182-9.
7. Moyer VA. Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157: 373-8.

8. Carvajal R, Wadden TA, Tsai AG, Peck K, Moran CH. Managing obesity in primary care practice: a narrative review. *Ann New York Acad Sci* 2013; 1281: 191-206.
9. Garvey WT. New tools for weight loss therapy enable a more robust medical model for obesity treatment: rationale for a complications-centric approach. *Endocr Pract* 2013; 19: 864-74.
10. Kahan S, Ferguson C, David S, Divine L. Obesity drug outcome measures: Results of a multi-stakeholder critical dialogue. *Current Obesity Reports* 2013; 2: 128-33.
11. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2616-21.
12. Yanovski SZ, Bain RP, Williamson DF. Report of a National Institutes of Health-centers for disease control and prevention workshop on the feasibility of conducting a randomized clinical trial to estimate the long-term health effects of intentional weight loss in obese persons. *Am J Clin Nutrition* 1999; 69: 366-72.
13. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report, NIH Publication No. 98-4083, NIH Publication, Bethesda, Md, USA 2000. Disponible en http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf
14. Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psych* 1997; 65: 79-85.
15. Wadden TA, Womble LG, Sarwer DB, Berkowitz RI, Clark VL, Foster GD. Great expectations: I'm losing 25 % of my weight no matter what you say. *J Consult Clin Psych* 2003; 71: 1084-9.
16. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LF, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-20.
17. Middleton KM, Patidar SM, Perri MG. Impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012; 13: 509-17.
18. Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012; 367: 1577-9.
19. Colman E. Food and Drug Administration's Obesity Drug Guidance Document: a short history. *Circulation* 2012; 125: 2156-64.
20. Rissanen A, Lean M, Rossner S, Segal KR, Sjostrom L. Predictive value of early weight loss in obesity management with orlistat: an evidence-based assessment of prescribing guidelines. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 103-9.
21. Golden J. US Food and Drug Administration Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Clinical Briefing Document May 10, Arena Pharmaceuticals, Inc; New Drug Application 022529: Lorcaserin hydrochloride tablets 10mg. 2012. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303198.pdf>. [Accessed 10/5/2013].
22. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obs Res* 1995; 3 (Suppl. 2): 211s-6.
23. Kanders BS, Blackburn GL, Lavin P, Norton D. Weight loss outcome and health benefits associated with the Optifast program in the treatment of obesity. *Int J Obesity* 1989; 13 (Suppl.): 131-4.
24. Follick MJ, Abrams DB, Smith TW. Contrasting short- and long-term effects of weight loss on lipoprotein levels. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1571-4.
25. Galuska DA, Will JC, Serdula MK. Are health care professionals advising obese patients to lose weight? *JAMA-J Am Med Assoc* 1999; 282: 1576-8.
26. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-8.
27. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-32.
28. Lee HK, Choi EB, Park CS. The current status and future perspectives of studies of cannabinoid receptor 1 antagonists as anti-obesity agents. *Curr Top Med Chem* 2009; 9: 482-503.
29. James WPT, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (Suppl.): 2119-25.
30. Bickerdike MJ. 5-HT_{2C} receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003; 3: 885-97.
31. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT_{2C} agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity* 2009; 17: 494-503.
32. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363: 245-56.
33. Vivus Inc. [Accessed June 28, 2013]; Qsymia (phentermine and topiramate extended-release) capsules, for oral use. 4/16/2013; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022580s004lbl.pdf.
34. Tran PT, Thomas A. Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting March 28-29, 2012. Disponible en

- <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicalandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303352pdf>. [Accessed July 3, 2013];
35. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005; 65: 1391-1418.
36. Hampp C, Kang EM, Borders-Hemphill V. Use of prescription antiobesity drugs in the United States. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1299-1307.
37. Hendricks EJ, Greenway FL, Westman EC, Gupta AK. Blood pressure and heart rate effects, weight loss and maintenance during long-term phentermine pharmacotherapy for obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 2351-60.
38. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (London)* 2009; 33: 857-65.
39. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 262-73.
40. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968; 1: 352-4.
41. Runyan JW. Observations on the use of phendimetrazine, a new anorexigenic agent, in obese diabetics. *Curr Ther Res Clin Exp* 1962; 4: 270-5.
42. Hadler AJ. Sustained-action phendimetrazine in obesity. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 1968; 8: 113-7.
43. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* 1999; 21: 454-63.
44. Croft H, Houser T, Jamerson B. Lack of weight gain in patients taking bupropion SR: a 1-year placebo-controlled study in patients with major depression. *Obes Res* 2000; 9: 47S.
45. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 595-605.
46. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 110-20.
47. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 935-43.
48. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4022-9.
49. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9: 160-7.
50. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 254-62.
51. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.
52. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res* 2000; 8: 49-61.
53. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
54. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 187-95.
55. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet* 1998; 352: 167-72.
56. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 405-10.
57. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012; 7: e39062.
58. Johansson K, Sundstrom J, Neovius K, Rossner S, Neovius M. Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis. *Obes Res* 2010; 11: 777-91.
59. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
60. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-46.

61. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 1033-41.
62. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002; 25: 1123-8.
63. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000; 248: 245-54.
64. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (London)* 2007; 31: 1567-70.
65. Cavaliere H, Floriano I, Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid) *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1095-9.
66. XENICAL - orlistat capsule. 2016. Disponible en http://www.gene.com/download/pdf/xenical_prescribing.pdf. Acceso el 3 de marzo de 2016.
67. Kopelman P, de Groot HG, Rissanen A, et al. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity* 2010; 18: 108-15.
68. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843-54.
69. Linnebjerg H, Kothare PA, Skrivaneck Z, et al. Exenatide: effect of injection time on postprandial glucose in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2006; 23: 240-5.
70. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
71. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(Suppl. 3): 26-34.
72. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1173-5.
73. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care* 2010; 33: 1255-61.
74. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
75. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 1443-51.
76. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WHM. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, nondiabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 784-93.
77. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-81.
78. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22.
79. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
80. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4531-6.
81. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-75.
82. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003; 124: 1325-36.
83. Gantz I, Erondur N, Mallick M, et al. Efficacy and safety of intranasal peptide YY₃₋₃₆ for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1754-7.
84. Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M, Eschwege E, Charles MA. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab* 2009; 35: 385-91.
85. Gadde KM, Allison DB. Combination pharmaceutical therapies for obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 921-5.
86. Kaya A, Aydin N, Topsever P, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 582-7.