

REVISIÓN DE LOS FÁRMACOS MÁS USADOS EN OBESIDAD A NIVEL MUNDIAL

REVIEW OF MOST WORLDWIDE USED DRUGS FOR OBESITY

Raúl Sandro Murray^{1,7}, Marta A. Sánchez^{2,7}, Cesar Casávola^{3,7}, Pablo López Schimpf^{4,7}, Ana L. Cascú^{5,7}, Francisco A. D'Onofrio^{6,7}

¹ Médico especialista en Nutrición, Hospital San Carlos Capitán Sarmiento, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Nutrición, Actividad Asistencial, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médico especialista en Nutrición, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médico especialista en Nutrición, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médica especialista en Nutrición, Hospital Cesar Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médico especialista en Nutrición, Coordinador del Programa de Atención Integral de Obesidad (PAIO), San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

⁷ Grupo de Trabajo Fármacos y Nutrición de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Raúl Sandro Murray

E-mail: rsandromurray@yahoo.com.ar

Presentado: 14/01/19. Aceptado: 10/10/19

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que favorece la aparición de enfermedades asociadas (diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cánceres), altera la calidad de vida en general (emocional, social, económica, etc.) y produce una mayor mortalidad global.

La obesidad (y sus complicaciones) es uno de los tres principales factores, junto con el tabaquismo y el alcoholismo que generan gran impacto económico.

En Argentina, desde hace mucho tiempo, los fármacos para el tratamiento de la obesidad lo emplea un gran número de médicos que, en muchas ocasiones, no tiene la capacitación adecuada en la utilización y prescripción de estos medicamentos, lo cual genera un uso imprudente, abusivo y riesgoso para la salud.

En Argentina existe la Guía de Práctica Clínica en Obesidad, desarrollada por el Ministerio de Salud de la Nación. El Grupo de Trabajo Fármacos y Nutrición de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN) realizó una revisión de las principales drogas y combinaciones existentes a nivel mundial para que los profesionales de la salud cuenten con una referencia científica actualizada al momento de la elección criteriosa de las mismas.

Palabras clave: obesidad; fármacos; terapéutica.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (118-131)

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease which contribute the occurrence of associated diseases (type 2 diabetes, hypertension, dyslipemia, cardiovascular diseases, some types of cancer) leading to a deficient quality of life and greater overall mortality. Obesity and its complications is one of the three main factors, together with smoking and alcoholism, which generate great economic impact.

In Argentina, drugs for the treatment of obesity have been used for a long time by many physicians, who often do not have an adequate training in the prescription of these drugs, creating reckless, abusive, and risky use.

There is a Guide to Clinical Practice in Obesity in the Argentine Republic, developed by the Ministry of Health. The Working Group on Drugs and Nutrition of the Argentine Nutrition Society (SAN) conducted a review of the main drugs and combinations existing around the world, so that health professionals have a scientific reference at the time of the careful selection of them.

Key words: obesity; drugs; therapeutics.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (118-131)

INTRODUCCIÓN

En Argentina, desde hace mucho tiempo, los fármacos para el tratamiento de la obesidad lo emplea un gran número de médicos que, en su mayoría no es especialista en Nutrición, lo que ocasiona un uso imprudente y abusivo de los mismos.

Por el contrario, la comunidad médica ha reaccionado negativamente al empleo de estos fármacos pero hasta el momento no se han propuesto pautas que propendan a utilizarlos en un programa integral del tratamiento de la obesidad.

La Nación Argentina avanzó al promulgar la Ley Nº 26.396 en el año 2008 que hace referencia a la obesidad y los trastornos alimentarios. El Ministerio de Salud de la Nación presentó la Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en el año 2014.

A nivel mundial existe un gran número de medicamentos para el tratamiento de la obesidad, tanto monodrogas como combinaciones de dos o más preparados, pero las leyes que reglamentan su uso son muy diferentes en cada país, y se prohíben en algunos y aceptan en otros.

Por esa razón, el Grupo de Trabajo Fármacos y Nutrición de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN) realizó una revisión de las principales drogas y combinaciones existentes a nivel mundial, basada en la evidencia científica, para que los profesionales de la salud cuenten con una referencia actualizada al momento de efectuar la elección criteriosa de las mismas.

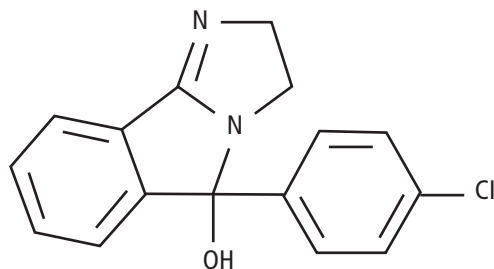
Clasificación de los fármacos para el tratamiento de la obesidad según su mecanismo de acción^{1,2}

(adaptado por el Grupo de Trabajo Fármacos y Nutrición de la SAN 2018)

- Anorexígenos adrenérgicos:
 - Anfetamina, dietilpropión o anfepramona, fentermina, mazindol, fenproporex, clobenzorex.
- Serotoninérgicos:
 - Agonistas serotoninérgicos: fenfluramina, desfenfluramina, lorcaserina.
 - Inhibidores de la recaptación serotonina: fluoxetina, sertralina.
- Agonistas del GLP-1: exenatida, liraglutida.
- Inhibidores de la absorción: orlistat.
- Asociaciones:
 - Adrenérgico-antiepiléptico: fentermina, topiramato (Qsymba®).

- Antagonista no selectivo de los opioides, inhibidor de la recaptación NA, DA y nicotina: naltrexona, bupropión (Naltreva®).

Mazindol



El mazindol es una de las drogas de mayor uso en Argentina para el tratamiento de la obesidad³. Según reportes del Ministerio de Salud de la Nación entre los años 2006 y 2009 recibió este anorexígeno aproximadamente el 10% de los pacientes obesos en tratamiento, pero se notó una reducción de su uso entre 2006 (10,5%) y 2009 (8,8%).

- Estructura química. Si bien muchas veces este compuesto se considera una anfetamina, su estructura química no deriva de la feniletilamina; es un imidazoisoindol vinculado a los antidepresivos tricíclicos.

- Mecanismo de acción. Es un inhibidor de la recaptación tanto de noradrenalina como de dopamina en la sinapsis de las células neuronales, pero sin alterar las concentraciones de monoaminas en el cerebro. En relación con la obesidad actúa a nivel del hipotálamo lateral al suprimir el ritmo de disparo de las neuronas glucosensitivas⁴.

Se postulan también acciones a nivel periférico como la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico, disminución de la absorción de la glucosa y aumento de su incorporación al músculo esquelético, y disminución parcial de la secreción de insulina.

- Metabolismo y excreción. La vía de administración es oral. La absorción comienza a los 10 minutos (min) de administrado y alcanza su pico de acción a las 2 h. Su vida media es de 10 h y puede encontrarse en sangre hasta 36 h luego de su ingesta. El 77% se une a proteínas plasmáticas y el 80% se elimina por orina y materia fecal^{5,6,7,8,9}.

- Dosis y administración. La dosis varía de 0,5 a 3 mg por día. Habitualmente se indica dos veces por día, entre 2 y 3 h antes de las comidas principales. Sin embargo, existen comprimidos de liberación prolongada de 2 y 3 mg que se toman en dosis única después del desayuno^{5,6,7,8}. Para Argentina la

dosis diaria no debe superar los 4 mg y el período máximo de utilización es de tres meses¹⁰.

- **Indicaciones.** Su principal indicación es la obesidad con componente depresivo leve y el síndrome metabólico¹¹. También se ha sugerido para el tratamiento del síndrome de Prader-Willi¹².

En un trabajo reciente realizado en la provincia de Tucumán (Argentina) se observó que luego de un tratamiento por 12 semanas con 1 mg de mazindol diario, se obtuvo una reducción del peso del 4% del índice de masa corporal (IMC) y del perímetro de cintura de 9 cm promedio en hombres y 11 cm en mujeres. Además se detectaron mejorías en los valores de insulinemia, transaminasas y disminución de la esteatosis hepática¹³.

- **Efectos adversos.** Los más comunes incluyen sequedad de boca, irritabilidad, taquicardia, insomnio, constipación, náuseas, vómitos y disminución de la libido en los hombres. Como efectos adversos más severos se cita la hipertensión de la arteria pulmonar¹⁴.

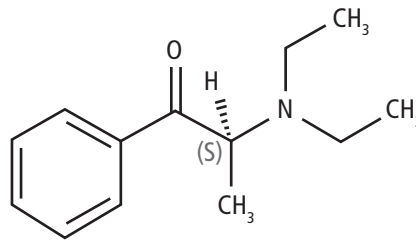
- **Contraindicaciones.** Glaucoma de ángulo agudo, insuficiencia renal, hepática y/o cardíaca grave, arritmias cardíacas, hipertensión arterial grave, hiperexcitabilidad y estados de agitación, embarazo, lactancia, trastornos psiquiátricos y/o medicados con antidepresivos.

- **Interacciones.** Puede producir hipertensión arterial por lo cual debe emplearse con precaución en este tipo de pacientes o en los tratados con antihipertensivos. No debe indicarse en aquellos que consumen inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos. Puede potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los hipoglucemiantes orales.

- **Presentación en Argentina.** La comercialización del mazindol en Argentina se realiza principalmente bajo la forma de receta magistral, donde frecuentemente se utilizan sinonimias para reemplazar su nombre como magrilón, sanorex o teronac. Cabe destacar que a la fecha del presente trabajo existen productos comerciales disponibles en droguerías.

- **Legislación.** No se utiliza actualmente en Estados Unidos ni Europa como droga para el tratamiento de la obesidad. En Argentina está autorizada para el tratamiento de la obesidad hasta 12 semanas.

Dietilpropión o anfepramona



- **Definición.** Es un agente simpaticomimético que posee actividad sobre los receptores alfa y beta. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1960 para su uso en el tratamiento de la obesidad a corto plazo (≤ 3 meses).

- **Mecanismo de acción.** La mayoría de sus efectos centrales ocurre mediante la liberación de noradrenalina y dopamina de sus sitios de almacenamiento en las terminales nerviosas. Su acción es directa sobre los receptores alfa ($AR-\alpha$) y especialmente los receptores beta ($AR-\beta$) hipotalámicos al regular los centros de la saciedad y el hambre. Aumenta la concentración en sangre de glucosa, lactato, ácidos grasos libres y glicerol, además incrementa el metabolismo por aumento en el consumo de O_2 . Se absorbe en el tracto digestivo y alcanza su máxima concentración plasmática 2 h después de su administración por vía oral^{15,16}.

- **Metabolismo y excreción.** Los principales metabolitos, especialmente etilaminopropiofenona (II) y dietilnorpseudoefedrina (IV), son responsables de la actividad de este fármaco. Sin embargo tiene una corta duración de acción debido a que II y IV poseen una vida media corta (aproximadamente 3 h). Los metabolitos se excretan prácticamente en su totalidad por vía renal. Si la orina se mantiene alcalina, la excreción se retrasa considerablemente.

- **Indicaciones.** Para el tratamiento de la obesidad en el corto plazo por un período no mayor a tres meses.

- **Contraindicaciones.** Alergia a este medicamento o a otro derivado feniletilamínico, tratamiento con IMAO, antidepresivos tricíclicos, antigripales o con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, embarazo y lactancia, epilepsia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, glaucoma, hipertrofia prostática, hipertensión arterial no controlada, arritmias cardíacas, anorexia nerviosa, insomnio, alteraciones de la personalidad y tendencias suicidas, especialmente en antecedentes de adicciones^{1,15}.

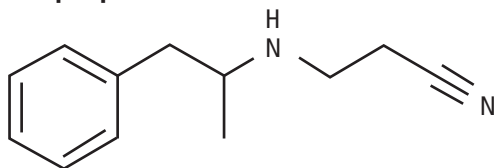
- **Interacciones.** Los requerimientos de drogas anti-diabéticas orales y de la insulina pueden alterarse. El uso concurrente con anestésicos generales puede resultar en arritmias. El efecto presor puede ser aditivo cuando las drogas se usan simultáneamente y también puede interferir con drogas anti-hipertensivas (guanetidina, alfa metildopa). El uso concurrente de fenotiazinas puede antagonizar el efecto del dietilpropión.

- **Efectos adversos.** Los efectos adversos son infrecuentes y sobre todo la incidencia de efectos sobre el sistema nervioso es considerablemente menor que con otros anorexígenos. Entre los más frecuentes se mencionan: insomnio, nerviosismo, boca seca, mareo, irritabilidad, temblor, vértigo, cefalea, inquietud y palpitaciones^{1,15}.

- **Dosis** hasta 75 mg por día en adultos¹⁰.

- **Legislación.** Permitida en nuestro país en lista II de drogas psicotrópicas por disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), resolución 1031/86. Retirada del mercado en España en el año 2000 y con distintos procesos legales en países de Europa. En Estados Unidos es sustancia lista IV, permitida.

Fenproporex



- **Definición.** Es una droga estimulante derivada de la feniletilamina que se desarrolló en 1960. Se usa como supresor del apetito para el tratamiento de la obesidad.

- **Mecanismo de acción.** Anorexigénico de acción central a nivel limbo-hipotalámico, en los centros de regulación del apetito y la saciedad. Tiene propiedades lipolíticas que podrían favorecer la termogénesis y la pérdida ponderal en el tratamiento de la obesidad. Produce anfetamina como metabolito.

- **Indicaciones.** Obesidad, adiposidad dolorosa o enfermedad de Dercum, enfermedad de Madelung o lipomatosis simétrica múltiple, hipersomnia y narcolepsia^{17,18}.

- **Contraindicaciones.** Hipertensión arterial severa, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, glaucoma, arteriosclerosis avanzada en pacientes hipersensibles a la droga o con idiosincrasia a las aminas simpaticomiméticas, estados de agitación o indivi-

duos emocionalmente inestables que sean susceptibles o con historia de abuso de drogas o alcohol, embarazo y lactancia.

- **Interacciones.** No debe suministrarse en forma asociada con otro anorexígeno. No combinar con guanetidina y sus derivados dado que este grupo de medicamentos produce abolición del efecto anti-hipertensivo (existe desplazamiento de la guanetidina de su sitio de acción neuronal). Evitar su uso combinado con medicamentos simpaticomiméticos o considerar el reemplazo por otros anti-hipertensivos. La asociación con IMAO se encuentra contraindicada y puede desencadenar hipertensión paroxística o hipertermia maligna debido a la prolongada acción de los IMAO. Esta interacción es posible aún 15 días después de haber interrumpido la administración de los IMAO.

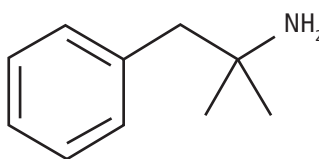
- **Efectos adversos.** Nerviosismo, irritabilidad, alteraciones del sueño. No se han reportado fenómenos de tolerancia ni farmacodependencia durante su uso clínico. En algunos puede aumentar la presión arterial y en otros disminuirla; puede ocurrir taquicardia o bradicardia según el tono autonómico de cada paciente. Por activación de los receptores beta del tracto respiratorio puede inducir cierto grado de broncodilatación, sequedad de boca, náuseas o disminuir ligeramente la motilidad por aumento de la actividad simpática sobre el músculo liso. Reduce ligeramente la motilidad y el tono muscular, y puede ser más evidente en el útero grávido y sobre todo durante el último trimestre del embarazo. Relaja el músculo detrusor al contraer los trígonos y el esfínter vesical pudiendo inducir retención urinaria¹⁵.

- **Presentación.** Cápsulas de 10 mg, 20 mg, 40 mg.

- **Dosis máxima** hasta 30 mg por día en adultos¹⁰.

- **Legislación.** Se retiró de muchos países por problemas de abuso^{19,20}. Nunca fue aprobada por la FDA. En Argentina está incluida en lista II.

Fentermina



- **Definición.** Es una amina simpaticomimética.

- **Estructura química.** La presencia de dos metilos en el carbono alfa de la feniletilamina produce una disminución de los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) y un aumento de su capacidad anorexígena⁴.

- Mecanismo de acción. La fentermina incrementa la liberación hipotalámica de noradrenalina sin efectos detectables en la serotonina²¹. Los estudios clínicos en humanos sugieren que los agentes simpaticomiméticos incrementan el gasto de energía^{22,23}. En animales, los simpaticomiméticos aumentan el gasto de energía¹² a través del incremento de la termogénesis²⁴.

Los fármacos que actúan sobre los neurotransmisores monoaminérgicos que reducen el apetito están involucrados en la disminución de la concentración del neuropéptido Y, incremento de la proopiomelanocortina²⁵ y aumento en los péptidos anorexígenos en el hipotálamo²⁶, entre otros efectos potenciales.

- Metabolismo y excreción. Se absorbe rápidamente a nivel intestinal, alcanza su pico máximo de acción entre 2 y 4 h, y permanece en sangre hasta 20 h luego de su administración oral. Se metaboliza a nivel hepático y el 80% se excreta por vía renal. Tiene baja unión con las proteínas plasmáticas.

- Administración. Se administra por vía oral 1 h antes o 2 h después del desayuno. Las dosis usuales son 15 ó 30 mg en una sola toma diaria y la dosis máxima permitida por la FDA es de 37,5 mg/día. En Argentina la dosis máxima permitida es de 37,5 mg/día. El tiempo máximo de utilización permitido es de 12 semanas.

- Efectos adversos. Sequedad bucal, halitosis, constipación, palpitations, taquicardia, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, nerviosismo, insomnio, disminución de la libido en hombres, cefalea.

- Interacciones. El alcohol aumenta el riesgo de efectos colaterales sobre el sistema nervioso como vértigos, mareos o confusión. Debe usarse con precaución en pacientes que reciben fármacos simpaticomiméticos. Los IMAO pueden producir crisis hipertensivas graves.

- Contraindicaciones. Embarazo, lactancia, uso conjunto con IMAO.

- Legislación. Aprobada por la FDA en 1959 con una dosis de hasta 37,5 mg/día para el tratamiento de la obesidad a corto plazo; posteriormente fue aprobada por la ANMAT a igual dosis¹⁰.

Lorcaserina

- Definición. Es un agonista del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT_{2C})^{27,28,29}, asociado al aumento de la saciedad y disminución del consumo de alimentos³⁰.

- Estructura química. [(R) 8-cloro-1metil-2,3,4,5

tetrahydro-1H-3 hemihidro clorato de benzazepina]²⁷.

- Mecanismo de acción. La lorcaserina actúa en el SNC, particularmente en el hipotálamo, sobre los receptores 5-HT_{2C}²⁷⁻³¹ del sistema proopiomelanocortina (POMC) ubicado en las neuronas del núcleo arqueado (arcuato); esto provoca la liberación de la alfa-melanocortina-hormona estimulante (alfa-MSH), que actúa sobre los receptores de melanocortina-4 en el núcleo paraventricular para suprimir el apetito^{27,32,33}. La afinidad de la lorcaserina es de 15 a 100 veces mayor para el receptor 5HT_{2C}, que para el 5HT_{2A} y 5HT_{2B}, lo que no genera complicaciones como hipertensión pulmonar y valvulopatía cardíaca²⁷.

- Indicaciones. Se indica para el tratamiento de la pérdida de peso como complemento a dieta reducida en calorías y actividad física adecuada en adultos obesos (IMC DE 30 Kg/m² o más o de 27 kg/m² o más con comorbilidades -hipertensión, DM2, dislipemia-)³³. Puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y con insuficiencia renal leve, sin necesidad de reajustar la dosis; se recomienda precaución en insuficiencia renal moderada²⁷.

No hay estudios que avalen el uso de lorcaserina en la población de 65 años o más, como tampoco en menores de 18 años²⁷.

- Contraindicaciones. Embarazo y lactancia, dado que la lorcaserina se excreta en la leche materna²⁷.

- Interacciones. Lorcaserina como agonista serotoninérgico puede producir interacciones con medicamentos que afectan las vías serotoninérgicas, y originar síndrome serotoninérgico y síndrome neuroléptico maligno (NMS), por ende debe evitarse su combinación con inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRSN), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), bupropión, triptanos, hierba de San Juan, triptófano, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), dextrometorfano, litio, tramadol, agentes antipsicóticos y agonistas de dopamina²⁷.

Al metabolizarse en el hígado por múltiples vías enzimáticas (citocromo P450 -CYP- 1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6 y 3A4), podrían ocurrir interacciones con quinidina (potente inhibidor de la isoenzima CPY2D6) y ketoconazol (potente inhibidor del CYP3A4), que inhiben la formación de metabolitos inactivos de lorcaserina³⁴.

- Efectos adversos. De mayor a menor incidencia se señalan: cefalea, náuseas, mareos, vértigos, fatiga, boca y ojos secos, todos leves a moderados en

cuanto a intensidad³⁵⁻⁴¹. Otros efectos adversos son nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. La hipoglucemia es más frecuente en los diabéticos que perdieron peso³⁵⁻⁴².

- Dosis máxima permitida 20 mg/día y se recomienda 10 mg una o dos veces por día^{27,31,34,36,40,41}.

- Estudios que la avalan. BLOOM^{42,43}, BLOSSOM^{38,41}, BLOOM-DM⁴⁴.

- Legislación. En 2012 lorcaserina se convirtió en la primera droga para el tratamiento de la obesidad que obtuvo la aprobación en Estados Unidos por la FDA. Desde 1999 su retraso en la disponibilidad se debió a que la FDA la incluyó en lista IV^{27,39,41}. En Argentina no hay productos registrados por ANMAT con número de certificado a la fecha.

Agonista del GLP-1: liraglutida

- Nombre genérico de la droga: liraglutida.

- Definición/estructura química. Análogo estructural del GLP-1 (*glucagon like peptide 1*) con una única sustitución Arg34Lys y la adición de un ácido glutámico y una cadena lateral de ácido graso de 16-C para proporcionar una unión no covalente a la albúmina⁴⁵.

El GLP-1 es una incretina producida en las células L situadas en las regiones distales de intestino delgado y colon, el cual es degradado rápidamente por la enzima DPP-IV, por ende tiene vida media muy corta⁴⁵.

- Mecanismo de acción. Este análogo (liraglutida) tiene alta similitud con GLP-1 humano nativo 97%; se une al receptor del GLP-1, prolonga la acción de dicho péptido y tiene una vida media larga de 13 h. Su liberación, al igual que el GLP-1, se desencadena por la presencia de nutrientes en el estómago y el intestino proximal, y regularía hasta un 60% la respuesta de insulina postprandial^{45,46}. Disminuye tanto la concentración de glucosa en ayunas como la postprandial^{45,47}, retarda el vaciamiento gástrico, inhibe la secreción de glucagón, aumenta la sensación de saciedad a nivel central, reduce el consumo de alimentos^{45,46,48-51}, logra una discreta pérdida de peso^{46,49,52-54} y evita el aumento de peso^{45,48,49-51}, genera una mayor disminución de la circunferencia de cintura que el exenatide, otro análogo del GLP-1, y del placebo⁵⁵. A su vez produce una disminución media de la presión sistólica de 2,5 mm Hg^{56,57}, reduce el colesterol total y mejora el perfil lipídico, y optimiza la función endotelial y cardíaca^{46,48,49,58-61}.

Mecanismo de reducción del peso de los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1R)

El GLP-1R está ampliamente distribuido por el cerebro y densamente expresado en los núcleos hipotalámicos que regulan el apetito (núcleo paraventricular y arcuato). El mecanismo por el cual el GLP-1 regula el apetito parece ser mediado a través de vías del SNC y sistema nervioso periférico (SNP). Un importante efecto en el retardo del vaciamiento gástrico ocurre por la actividad del GLP-1. La distensión gástrica resultante de este efecto estimula señales vagales aferentes al núcleo solitario de la médula y a los centros hipotalámicos del apetito para inducir saciedad o al área postrema para inducir náuseas. De hecho, la saciedad precoz y la náusea son efectos adversos comunes de estos fármacos y suelen ser transitorios. A pesar de esto, la pérdida de peso con los agonistas del GLP-1 se ha mantenido en ausencia de efectos adversos, sugiriendo una vía supresora del apetito alternativa⁶².

El GLP-1 endógeno puede atravesar la barrera hematoencefálica y activar el GLP-1R en el SNC. Existe evidencia que la liraglutida puede atravesar esta barrera y estimular las neuronas POMC e inhibir las neuronas relacionadas al neuropéptido-Y y al neuropéptido Agouti del núcleo arcuato, resultando en una supresión del apetito. Estas acciones podrían acompañarse de efectos en otras áreas del cerebro como en el sistema mesolímbico y resultar en una disminución de las conductas de búsqueda de alimentos. El mantenimiento en la pérdida de peso podría explicarse por una atenuación en la caída de la hormona anorexígena leptina, que acompaña a la pérdida de peso⁶².

Asociación de liraglutida con insulina

Varios estudios evidencian mayores efectos reductores de la glucosa por la administración adicional de liraglutida (incretina) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en terapia con insulina basal sin desarrollar hipoglucemia o aumento de peso, y además disminución de los requerimientos de insulina^{63,64}. La insulina basal mejora principalmente el control de la glucosa plasmática en ayunas (FPG), el efecto incretina beneficiará el control postprandial de la glucosa plasmática (PPG)⁶⁵.

Se confirmaron la eficacia y seguridad a través de análisis *post hoc* de agregar liraglutida al tratamiento con insulina, independientemente del régimen de insulina previo al ensayo⁶⁶.

- **Indicaciones.** Pacientes con DM2 y obesidad. Obesidad: IMC ≥ 30 o sobrepeso IMC ≥ 27 con comorbilidades, asociada a dieta y actividad física.

- **Contraindicaciones.** Pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo II⁵⁹, con historia personal o familiar de carcinoma medular de tiroides^{59,62}, embarazo y lactancia⁶².

- **Interacciones.** Con sulfonilureas e insulina en pacientes con DM2 puede potenciar el riesgo de hipoglucemias^{46,60}.

- **Efectos adversos.** Trastornos digestivos, fundamentalmente náuseas y diarrea. Las hipoglucemias son poco probables y no se han detectado anticuerpos contra liraglutida^{41,46,52}.

- **Dosis máxima permitida para el descenso de peso** 3 mg/día, vía: s/c^{41,45,49}. La dosis de inicio es de 0,6 mg/día⁴¹. La progresión con aumentos de 0,6 mg/día, por semana⁴¹, llegando a dosis máxima (3 mg/día) en la quinta semana de ser necesario.

- **Estudios que la avalan.** LEAD, SCALE Obesidad & Prediabetes⁴¹.

- **Legislación.** Aprobada por la FDA en 2010 como droga antidiabética y en 2014 como droga antiobesidad⁴¹. Aprobada en Argentina por la ANMAT como droga antidiabética en noviembre de 2013, registrada con el nombre comercial: Victoza, certificado 55.564, y como droga antiobesidad en setiembre de 2018, registrada como Saxenda, certificado 58.515, ambas del Laboratorio Novo Nordisk Pharma, Argentina S.A., Industria Danesa. Aprobada en Europa y Canadá.

Orlistat

- **Nombre genérico de la droga:** orlistat, sinonimia: tetrahidrolipstatina.

- **Definición.** Es un inhibidor reversible de la lipasa gastrointestinal⁶⁷⁻⁶⁹.

- **Mecanismo de acción.** Realiza su acción en el tubo digestivo al formar un enlace covalente con la serina de las lipasas gástrica y pancreática, y reducir la absorción de la grasa dietética e impedir la hidrólisis de las grasas en forma de triglicéridos hacia los ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles en la luz intestinal. De este modo se produce una menor absorción de grasas de la dieta (aproximadamente 30%) y por lo tanto un menor suministro de aporte calórico^{67,68}.

En los estudios de dos años de duración los pacientes tratados con orlistat presentaron un descenso de peso estadísticamente significativo respecto del grupo placebo (5%) y no recuperaron

peso o lo minimizaron. Mejoraron el perfil lipídico, la presión sanguínea^{70,71}, incluyendo a pacientes hipertensos^{72,73}, y en los diabéticos normotensos, el orlistat no produjo variaciones en la tensión arterial⁷⁴, por lo cual podría mejorar los factores de riesgo cardiovascular⁷⁵.

En niños y adolescentes el orlistat redujo modestamente el IMC con alta prevalencia de efectos adversos gastrointestinales⁷⁶.

El orlistat, como complemento de la intervención del estilo de vida, conduce a una mayor pérdida de peso y la posibilidad de que sea clínicamente significativa en un año con respecto al placebo, alrededor del 3% del peso inicial⁷⁷. Asimismo se observó una reducción del colesterol total, colesterol LDL y de la glucemia de ayunas⁷⁸.

- **Metabolismo y excreción.** La absorción sistémica del orlistat es mínima y se limita al tracto digestivo⁶⁷⁻⁶⁹. Su biotransformación ocurre en la pared gastrointestinal en metabolitos inactivos. El tiempo de vida media es de 1 a 2 h⁶⁸.

- **Eliminación.** Es biliar-fecal (97%) (83% de la molécula se elimina sin cambios)⁶⁷.

- **Indicaciones.** Para el tratamiento crónico de la obesidad con IMC de 30 Kg/m² o más o menos de 30 Kg/m²(27-29,9) con comorbilidades (por ejemplo, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes, apnea de sueño)^{67-69,75}.

- **Contraindicaciones.** Excepto bajo circunstancias especiales, esta medicación no debe de usarse en pacientes con malabsorción crónica y colestasis^{70,75}.

- **Interacciones.** Con pravastatina se incrementa su efecto⁶⁹; con ciclosporina puede reducirse su concentración^{68,71}; con warfarina el nivel de vitamina K puede estar disminuido, los pacientes con terapia por tiempo prolongado presentan cambios en los parámetros de coagulación⁷¹; con tiroxina y amiodarona altera la biodisponibilidad y efectividad⁷⁰.

- **Efectos adversos.** Se limitan al tracto gastrointestinal con aumento de la excreción fecal de grasas^{67,68,75}. En caso de ingesta excesiva de grasas, se observaron diarreas e incontinencia fecal^{67,69,70,75}.

Puede producirse déficit de vitaminas liposolubles y análogos en algunos casos. Se ha reportado una reducción en la absorción de vitamina E en aproximadamente un 60%, y de suplemento de betacaroteno en aproximadamente un 30%, por lo tanto, a veces, es necesario suplementarlas^{67,69,70}. No se encontraron evidencias de aumento de riesgo de cáncer colon o rectal en pacientes tratados con orlistat⁷⁹.

- La dosis máxima permitida es de 360 mg/día y la recomendada de 120 mg en cada comida principal⁴¹.
- Estudios que la avalan. XENDOS^{41,80}.
- Legislación. Aprobada en Estados Unidos por la FDA y en Argentina por la ANMAT para el tratamiento crónico de la obesidad^{41,80}. Aprobada en Europa.

Naltrexona/bupropión

• Definición/estructura química. Naltrexona: antagonista opioide, de acción prolongada, de los receptores μ principalmente y δ receptores^{81,82} ($C_{20}H_{23}NO_4$)⁸³; bupropión: antidepresivo aminocetona, inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, es un derivado del dietilpropión, anorexígeno simpaticomimético^{80,84} ($C_{13}H_{18}CLNO$)⁸⁵.

• Mecanismo de acción. Esta combinación, naltrexona/bupropión, conduce a una potenciación del sistema melanocortinérgico; por una parte el bupropión lo estimula a través del aumento central de dopamina y noradrenalina, mientras que la naltrexona actúa sobre el receptor opioide antagonizando el mecanismo normal inhibitorio que limita la activación sostenida del POMC, reduciendo la ingesta alimentaria^{82,84,86-88} e impactando favorablemente en el descenso de peso^{81,89}.

Es útil para personas que manifiestan deseos de comer permanentemente, o como lo denominan en inglés, *craving*, ya que ambos componentes de la formulación actúan sobre el sistema de recompensa y adicionalmente sobre los centros del hambre en el hipotálamo⁸¹. Además mejora triglicéridos y circunferencia de cintura⁸⁷, y causa pérdida de peso gradual y sostenido durante 48 semanas (un año) comparado con monoterapia y placebo⁹⁰.

Esta combinación, indicada con cambios de estilo de vida, tiene significativo impacto en la pérdida de peso sostenida por 78 semanas (un año y siete meses), es segura y bien tolerada⁹¹.

Por estudio de comparación con otras drogas antiobesidad, es la segunda después de fentermina/topiramato en efectividad en el descenso de peso^{92,93}. Se encuentra entre las seis drogas más usadas (orlistat, fentermina, fentermina/topiramato, lorcaserina, liraglutida, naltrexona/bupropión) en la actualidad para el control de peso⁹⁴.

• Metabolismo y excreción. Ambas se absorben por vía oral. Biodisponibilidad: 40% naltrexona, 55% bupropión. Metabolización: hepática ambas. Eliminación: ambas renal. Difieren en la vida media: naltrexona 4 h, bupropión 20 h⁸⁴.

• Indicaciones. Para el tratamiento crónico del

peso, asociado a dieta y ejercicio, en adultos con IMC \geq a 30 kg/m² (obesidad) o \geq a 27 kg/m² (sobrepeso), con comorbilidades⁸⁴. Es útil para quienes manifiestan deseos de comer permanentemente (*craving*)⁸¹.

• Contraindicaciones. Hipertensión arterial no controlada⁴⁰, anorexia, bulimia⁴⁰, procesos de interrupción abrupta de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos, drogas antiepilépticas⁴⁰, uso de drogas que contengan bupropión⁴⁰, empleo crónico de drogas opioides durante o dentro de los 14 días posteriores a la toma de IMAO, alergia conocida a ingredientes del producto, embarazo, pensamientos suicidas, alteraciones neuropsíquicas⁴⁰.

• Interacciones. Los IMAO aumentan el riesgo de hipertensión arterial. El bupropión inhibe el CYP2D6 y puede aumentar la concentración de antidepresivos (IRS), antipsicóticos (haloperidol, risperidona y thionidazina), betabloqueantes (metoprolol), antiarrítmicos (propofona, flecainide), por ende considerar la reducción de la dosis cuando se usan con estos productos⁴⁰.

El uso concomitante con inhibidores CYP2B6 (ticlopidina o clopidogrel) puede incrementar la exposición del bupropión⁴⁰.

La combinación con inductores CYP2B6 (ritonavir, lopinavir, efavirenz, carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína) puede disminuir la eficacia al reducir la exposición al bupropión⁴⁰.

El uso concomitante con drogas dopaminérgicas (levodopa y amantadina) puede producir toxicidad en el SNC⁴⁰.

Las interacciones en test de drogas en laboratorio pueden dar falsos positivos de anfetaminas en test urinarios⁴⁰.

• Efectos adversos. Náuseas (cercasas al 30% vs 5% placebo)⁴⁰, cefalea (14% vs 9% placebo)^{87,88,92,95}, sequedad bucal, constipación, vértigo y vómitos, todos en menor frecuencia⁸⁴. El tratamiento de combinación no se asoció con un aumento de la depresión o eventos suicidas en comparación con el placebo^{84,96}.

• Dosis máxima permitida de 32 mg de naltrexona/360 mg de bupropión/día. Se recomienda comenzar con 8 mg de naltrexona y 90 mg de bupropión, y aumentar en caso de necesidad semanalmente⁸⁴.

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis máxima es de un comprimido (8 mg naltrexona /90mg de bupropión), dos veces por día⁸⁴; en pacientes con insuficiencia hepática, la dosis máxima es de un comprimido por día⁹⁷.

- Estudios que la avalan. COR-I, COR-II, COR-BMOD^{40,41,97}.
- Legislación. Aprobada en Estados Unidos por la FDA en 2014^{40,41,84}. No aplica categoría de sustancias controladas⁴⁰. Aprobada en Europa. En Argentina la autorizó la ANMAT en 2018. Lista IV. Concentración naltrexona 8 mg/bupropión 90 mg. Dosis máxima 32 mg/360 mg. Uso permitido: 12 semanas si se demuestra una reducción del 5% del peso.

Combinación fentermina/topiramato

El topiramato es un monosacárido derivado de la d-fructuosa. Su principal indicación es como anti-convulsivante al actuar por modificación de la excitación de los canales de sodio activados por voltaje y calcio, antagonizar los receptores del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y aumentar las corrientes inhibitorias mediadas por el receptor del ácido gamma-aminobutírico.

En relación a la obesidad, presenta varias acciones que colaboran con la reducción del peso. Como actúa en el SNC, tiene efectos que alteran en éste el equilibrio calórico. El antagonismo de los receptores AMPA puede reducir la ansiedad de comer compulsiva o adictivamente⁹⁸, lo que apoya la efectividad del topiramato en mejorar los trastornos de la alimentación y reducir otros comportamientos adictivos^{99,100}. La activación de los receptores gabaérgicos puede disminuir la alimentación inducida por la noche llevando a la privación del alimento¹⁰¹. La disminución de la alimentación durante la privación calórica favorece la persistencia de la pérdida de peso. Mientras que los estudios en animales sugieren que el topiramato puede incrementar las concentraciones de neuropéptido Y en el hipotálamo (un efecto que parece promover el equilibrio calórico positivo)¹⁰¹⁻¹⁰³, el topiramato también parece incrementar las concentraciones hipotalámicas de la hormona liberadora de corticotropina, que puede ser catabólica¹⁰⁴.

La fentermina ya ha sido descrita oportunamente.

La combinación de fentermina con topiramato fue aprobada por la FDA en julio de 2012 para el tratamiento crónico de la obesidad (hasta tres años), a diferencia de lo que ocurre con otros anorexígenos cuyo uso está autorizado para períodos menores de 12 semanas⁴⁰.

- Presentaciones: 3,75/23 mg, 7,5/46 mg, 11,25/69 mg y 15/92 mg (fentermina/topiramato)⁴⁰.

Existe evidencia clínica que avala la seguridad y eficacia de la combinación entre un simpaticomimético y el topiramato. Un estudio que incluyó a 866

pacientes demostró que la combinación de fentermina con topiramato junto con la modificación del estilo de vida fue bien tolerada y efectiva durante 52 semanas, con cambios significativos en la pérdida de peso, incluso de 10,5%, y este efecto se mantuvo durante 108 semanas¹⁰⁵.

En un estudio randomizado en el que se administró fentermina 7,5 mg con topiramato 50 mg, fentermina 15 mg con topiramato 100 mg, fentermina 15 mg y placebo, y fentermina 30 mg y placebo, se demostró que el grupo que recibió fentermina 15 mg con topiramato 100 mg fue el que obtuvo los mejores resultados¹⁰⁶.

En el estudio CONQUER, de 56 semanas de duración, randomizado y controlado, participaron 2.487 pacientes adultos (18-70 años), con un IMC de 27-45 kg/m². Se evaluaron los efectos de la combinación fentermina/topiramato arrojando mejores resultados en el descenso de peso con la dosis 15/100 mg¹⁰⁷.

En una revisión publicada en 2011 se analizó un grupo de ensayos clínicos para evaluar la utilidad de combinar ambos fármacos para el descenso de peso. Más allá de la pérdida de peso, estos estudios también sugieren que perder peso con la combinación de fentermina HCL y topiramato-ER mejora estadísticamente la circunferencia de la cintura y la glucemia; en el estudio SEQUEL se demostró una reducción del 72% en el desarrollo de la DM2 entre los participantes¹⁰⁸.

- Indicaciones. Para el tratamiento crónico del peso, asociado a dieta y ejercicio, en adultos con IMC \geq 30 kg/m² (obesidad) o \geq 27 kg/m² (sobrepeso) con comorbilidades.

- Contraindicaciones. Embarazo, lactancia, hipertiroidismo, uso conjunto con IMAO o dentro de los 14 días posteriores a la toma de IMAO, hipersensibilidad a simpaticomiméticos^{40,41}.

- Interacciones. Los anticonceptivos orales alteran la exposición, pueden causar irregularidades en el sangrado (*spotting*), pero no aumentan el riesgo de embarazo. Los depresores del SNC, incluyendo el alcohol, potencian el efecto depresor (evitar el uso concomitante con alcohol). Los diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar la hipopotasemia (medir el potasio antes y durante el tratamiento)^{40,41}.

- Efectos adversos. Con fentermina: sequedad bucal, halitosis, constipación, palpitaciones, taquicardia, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, nerviosismo, insomnio, disminución de la libido en hombres, cefalea. Con topiramato: cambios en el

gusto, déficit cognitivo, litiasis renal, diplopía, dolor abdominal, aumento de la sudoración, constipación y dismenorrea^{40,41}.

- Dosis: mínima: F 3,75 mg/T 23 mg. Máxima: F 15 mg/T 92 mg. Dosis recomendada: F 7,5 mg/T 46 mg. En IRC moderada o severa e insuficiencia hepática moderada dosis máxima: F 7,5mg/T 46 mg⁴⁰.

- Estudios que la avalan. CONQUER, SEQUEL, EQUIP⁴¹.

- Legislación. Autorizada en Estados Unidos por la FDA en el año 2012⁴¹; no ha sido autorizada aún en Europa, Canadá y Argentina. En México y Australia se aprobó la combinación de fentermina y topiramato en bajas dosis para el tratamiento crónico de la obesidad.

CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que favorece la aparición de enfermedades asociadas (DM2, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cánceres), y condice a una calidad de vida deficiente y una mayor mortalidad global.

En los últimos 20 años se produjo un enorme incremento en la prevalencia mundial de obesidad. No existe una sola región que esté exenta del problema del sobrepeso y la obesidad. Algunas de las mayores incidencias ocurren en América, los Estados Árabes, Europa y Estados Unidos, y representa un problema muy difícil de resolver para los organismos de salud.

La obesidad y las complicaciones relacionadas con ella generan gran impacto económico. De hecho, una publicación del Instituto Global Mc Kinsey, Empresa de Consultoría Económica (noviembre de 2014), informó que la obesidad es uno de los tres principales factores, junto con el tabaquismo y el alcoholismo, generadores de gastos; en este sentido, se gastan billones de dólares anualmente debido a la obesidad¹⁰⁹.

Cualquier grado de adelgazamiento mejora los efectos adversos asociados con la obesidad y resulta beneficioso para el paciente; hay datos sólidos que demuestran que una reducción del peso corporal de entre un 5 y un 10% aproximadamente, disminuye las complicaciones relacionadas con la enfermedad¹¹⁰.

Una de las cuestiones clave es que la mayoría de las intervenciones para tratar la obesidad se ha basado en cambios conductuales más saludables, es decir, cambios en el estilo de vida que se sabe que ofrecen

beneficios, pero a menudo no son suficientes para alcanzar el objetivo de adelgazamiento. En el otro extremo del espectro, existen cirugías para bajar de peso, pero requieren de criterios específicos.

La farmacoterapia debería tener una participación más activa en la estrategia terapéutica para combatir la obesidad, dado que numerosos ensayos clínicos aleatorizados demostraron la eficacia de los fármacos antiobesidad a lo largo del tiempo.

Existen varios fármacos para el tratamiento de la obesidad cuya disponibilidad varía de un país a otro, por ejemplo: antiguos fármacos como orlistat tienen comercialización autorizada en Estados Unidos (EE.UU.), Europa, América Latina (A.L); fentermina en EE.UU., Australia, A.L; dietilpropión en EE.UU., A.L; mazindol en A.L; fenproporex en A.L.; y fármacos más recientes como la combinación fentermina/topiramato en EE.UU., lorcaserina en EE.UU., naltrexona/bupropión en EE.UU. y Europa, liraglutida de 3 mg en EE.UU. Europa, Canadá y Argentina.

A nivel regulatorio en nuestro país los medicamentos para el tratamiento de la obesidad pueden comercializarse previa autorización, con otorgamiento de un N° de Certificado y como Especialidad Medicinal de la ANMAT. Existe, por otro lado, la Ley 17.565 "Ley del Ejercicio de la Actividad Farmacéutica" que autoriza la dispensación de activos farmacológicos bajo recetas prescriptas por un profesional médico: "recetas magistrales".

La utilización de la farmacoterapia de la obesidad -sea por medio de medicamentos como productos terminados comercializados por un laboratorio de especialidades medicinales o dispensados en la farmacia debidamente habilitada y bajo una dirección técnica farmacéutica- debe individualizarse según las necesidades del paciente, dado que no todos los medicamentos son efectivos para cada uno de ellos. Es competencia del profesional médico, científicamente capacitado, decidir cuál es el medicamento adecuado para cada uno.

Asimismo se necesita contar con la aprobación de la mayor cantidad de los fármacos que existen y se utilizan en otros países, como así también lograr plazos mayores de tratamiento de acuerdo a las características farmacológicas de cada sustancia para soslayar y facilitar la adhesión del paciente en el tiempo, ya que ninguna enfermedad crónica se trata por corto tiempo, como se pretende con la obesidad.

REFERENCIAS

1. Rehar R. Anorexigens: indications and interactions. *Rev Chil Neuro Psiquiatr* 2002; Vol 40, N° 2.
2. Galicia M, Simal-Antón A. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Sistema Nacional de Salud (Madrid) 2002; Vol. 26, N° 5. Disponible en: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>.
3. Bolaños R, Méndez R. Consumo de mazindol en Argentina. Período 2006-2009. Ministerio de Salud (ANMAT). República Argentina.
4. Morín R, Lonngi G. Farmacoterapia de la obesidad. 2ª Edición. México 2012.
5. Suplici H, Boguszewski CL, dos Santos CM, et al. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Journal Int J Obes (Lond)*; 2014 Aug; 38(8): 1097-103.
6. Severinsen K, Kolds H, Thorup KA, et al. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Mol Pharmacol* 2014 Feb; 85(2):208-17.
7. Severinsen K, Koldsø H, Thorup KA, et al. Binding of mazindol and analogs to the human serotonin and dopamine transporters. *Mol Pharmacol* 2014 Feb; 85(2):208-17.
8. Mancini MC, Halpern A. Pharmacological treatment of obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006 Apr; 50(2):377-89.
9. Eficacia y regulación del mazindol. ANMAT. Disponible en: [www.anmat.gov.ar/ets./Mazindol_vpo3-9_\(RL2\).pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets./Mazindol_vpo3-9_(RL2).pdf).
10. http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_1031-1986.pdf.
11. Sakane N. Pharmacology in health foods: merits and demerits of food with health claims for the prevention of metabolic syndrome. *J Pharmacol Sci* 2011; 115(4):476-80.
12. Carvalho DF, Cercato C, Almeida MQ, Mancini MC, Halpern A. Therapeutic approach of obesity in Prader-Willi Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007 Aug; 51(6):913-9
13. Scacchi J F, D'Onofrio FA, et al. Ensayo clínico con mazindol, como coadyuvante en tratamiento de la obesidad en Tucumán, Argentina. *Rev Mexicana de Cirugía del Aparato Digestivo* 2017; Vol. 6 N° 2: 48-54.
14. Montani D, Seferian A, Savale L, Simonneau G, Humbert M. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev* 2013 Sep; 22(129):244-50.
15. Morin ZR, et al. Anfepromona de liberación lenta como tratamiento de obesidad. *Rev Mex Cardiol* 2007;18(1): 9-16.
16. Allen GS. A double blind clinical trial of diethylpropion, mazindol and placebo in the treatment of the exogenous obesity. *Therapeutic Research* 1977; Vol 22. N° 5.
17. Fernández-Pellicer FJ. Adipositis dolorosa o enfermedad de Dercum. *Semergen* 2000; 26: 552-553.
18. Garin-Alegre M. Enfermedad de Madelung. *Semergen* 2012; 38(4):211-213.
19. Pelissier-Alicot AL, Piercecchi-Marti MD, Bartoli C, Kuhlmann E, Coiffait PE, Sanvoisin A, et al. Abusive prescription of psychostimulants: a study of two cases. *J Forensic Sci* 2006; 51(2):407-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1556-4029.2006.00078>.
20. Verduzco FW. Fenproporex en el tratamiento de la obesidad y la hiperfagia por estrés. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría* 2012; Vol 11, N° 2.
21. Rothman RB, Baumann MH. Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy. *Am J Ther* 2009; 16:354-364.
22. Pasquali R, Casimiri F, Melchionda N, et al. Effects of chronic administration of ephedrine during very-low calorie diets on energy expenditure, protein metabolism and hormone levels in obese subjects. *Clin Sci* 1992; 82:85-92.
23. Lorello C, Goldfield GS, Doucer E. Methylphenidate hydrochloride increases energy expenditure in healthy adults. *Obesity* 2008; 16:470-472.
24. Jones JR, Caul WF, Hill JO. The effects of amphetamine on body weight and energy expenditure. *Physiol Behav* 1992; 51:607-611.
25. Jaworska I, Budziszewska B, Lason W. The effect of repeated amphetamine administration on the proopiomelanocortin mRNA level in the rat pituitary. *Drug Alcohol Depend* 1994; 36:123-127.
26. Menyhart J, Wirtmann G, Lechan RM, et al. Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) is colocalized with the orexigenic neuropeptide Y and agouti-related protein and absent from the anorexigenic alpha-melanocyte-stimulating hormone neurons in the infundibular nucleus of the human hypothalamus. *Endocrinology* 2007; 148:4276-4281.
27. Gustafson A, King C, Rey JA. Lorcaserin (Belviq). A selective serotonin 5-HT_{2C} agonist in the treatment of obesity. *P T* 2013 Sep; 38(9): 525-530, 534.
28. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR; APD356-004 Study Group. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT_{2C} agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Mar; 17(3):494-503.
29. Martin CK, Redman LM, Zhang J, Sanchez M, Ander CM, Smith SR, Ravussin E. Lorcaserin, a 5-HT_{2C} receptor agonist, reduces body weight by decreasing energy intake without influencing energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Mar; 96(3):837-45. doi: 10.1210/jc.2010-1848. Epub 2010 Dec.
30. Nigro SC, Luon D, Baker WL. Lorcaserin: a novel serotonin 2C agonist for the treatment of obesity. *Curr Med Res Opin* 2013 Jul; 29(7):839-48.
31. Hess R, Cross LB. The safety and efficacy of lorcaserin in the management of obesity. *Postgrad Med*. 2013 Nov;125(6):62-72.

32. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, Yeo GS, Rochford JJ, O'Rahilly S, Heisler LK. Serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology* 2008 Mar; 149(3):1323-8 Epub 2007 Nov 26.
33. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* 2006; 51:239-249.
34. Usmani KA, Chen WG, Sadeque AJ. Identification of human cytochrome P450 and flavin-containing monooxygenase enzymes involved in the metabolism of lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine 2C agonist. *Drug Metab Dispos J* 2012; 40:761-771.
35. Chan EW, He Y, Chui CS, Wong AY, Lau WC, Wong IC. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obes Rev* 2013 May; 14(5):383-92.
36. Taylor JR, Dietrich E, Powell J. Lorcaserin for weight management. *Postgrad Med.* 2013 Nov; 125(6):62-72.
37. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sánchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR. Behavioral modification and lorcaserin for overweight and obesity management (BLOOM) Study Group Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010 Jul 15; 363(3):245-56.
38. Fidler MC, Sánchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct; 96(10):3067-77.
39. Hurren KM, Berlie HD. Lorcaserin: an investigational serotonin 2C agonist for weight loss. *Am J Health Syst Pharm* 2011 Nov 1; 68(21):2029-37.
40. Citrome L. Lorcaserin, phentermine topiramate combination, and naltrexone bupropion combination for weight loss: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract* Dec 2014; 68, 12:1401-1405.
41. Weight loss medications approved by the FDA for long-term treatment of obesity. AACE 2016. Disponible en: <http://obesity.aace.com/files/obesity/presentations/Sect3.3.WeightLossMedications.082516.pdf>.
42. Hoy SM. Lorcaserin: a review of its use in chronic weight management. *Drugs* 2013 Apr; 73(5):463-73.
43. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363:245-256.
44. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity* 2012; 20: 1426-1436.
45. Pi-Sunyer X. Avances en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl* 2008; 8(C):62-72.
46. Hernández-Rodríguez J, Licea-Pui ME, Castelo-Eliás LC. Revisión bibliográfica. Medicamentos que favorecen la pérdida de peso y el control metabólico en las personas obesas con diabetes tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol* 2013; Vol 24 Nº 3.
47. Subash C, Sivaraman T, Barber M, O'Hare P, Harpal SR. Glucagon-like peptide-1 based therapies: effects beyond blood glucose control. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, October/December 2013; Vol 13, 5-6: 229-237.
48. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 May; 132(6):2131-57.
49. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolic* 2006 Mar; 3(3):153-65.
50. Knop FK, Holst JJ, Vilsbøll T. Replacing SUs with incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: challenges and feasibility. *Drugs* 2008 Jul;11(7): 497-501.
51. Knop FK, Vilsbøll T, Holst JJ. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr Protein Pept Sci* 2009 Feb; 10(1):46-55.
52. Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015 Jun; 6(3):109-34.
53. Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res* 2015; 2015:157201.
54. Bashier AM, Hussain AA, Abdelgadir El, Eltinay AT, Thadani P, Abdalla ME, Abusnana S, AlAwadi FF. Liraglutide effect in reducing HbA1c and weight in Arab population with type2 diabetes, a prospective observational trial. *J Diabetes Metab Disord* 2015 May 30; 14:48.
55. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine* 2015 Apr; 48 (3):794-803.
56. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Aug; 15(8):737-49.
57. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, Doring M, Shah N, Tankova T, Mitha I, Matthews DR. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab* 2013 Mar; 15(3):204-12.
58. Iltz JL, Baker DE, Setter SM, Keith Campbell R. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006 May; 28(5):65265.
59. Meier JJ. Agonistas del receptor GLP-1: el objetivo es controlar el riesgo vascular global en el tratamiento de la diabetes. Disponible en: https://img.medscape.com/article/823/771/823771_Span_Reprint.pdf.

60. Masmiquel L. Efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes: situación actual. Elsevier 2014; Vol 40, Nº 2: 80-88.
61. Vilsbøll T, Christensen M, Gluud L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012 Jan 10; 344:d7771.
62. Crane J, McGowan B. The GLP-1 agonist, liraglutide, as a pharmacotherapy for obesity. *Ther Adv Chronic Dis* 2016 Mar; 7(2):92-107.
63. Kurasaki K, Kigawa I, Sohara E, Hamano K. Effects of combination therapy with liraglutide and insulin glargine as the initial treatment for hyperglycemic patients with type 2 diabetes: an observational study. *International Journal of Diabetes & Clinical Diagnosis* Dec 15, 2016; 3:121.
64. Seino Y, Kaneko S, Fukuda S, Osonoi T, Shiraiwa T, Nishijima K, Bosch-Traberg H, Kaku K. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: a 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Diabetes Investig* 2016 Jul; 7(4):565-73.
65. Vora J. Combining incretin-based therapies with insulin realizing the potential in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013 December; 36 (Supplement 2): S226-S232.
66. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, Almdal T, Urhammer S, Pedersen-Bjergaard U, Jensen T, Jensen AK, Holst JJ, Tarnow L, Knop FK, Madsbad S, Andersen HU. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 Mar; 4(3):221-232.
67. Comisión de Obesidad: Introducción, Epidemiología. Avances en Fisiopatología. *Revista Argentina de Cardiología* 2001; Vol 69, Suplemento 1.
68. Ballinger A. Orlistat in the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2000 May; 1(4):841-7.
69. Leung WY, Thomas GN, Chan JC, Tomlinson B. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clin Ther* 2003 Jan; 25(1):58-80. Review.
70. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008; 31(1):53-65. Pub Med.
71. Rössner S, Sjöström 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 Groobes Res* 2000 Jan; 8(1):49-61.
72. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Mar 2; 3:Cd007654.
73. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Siering U, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28; 3:Cd007654.
74. Johansson K, Sundström J, Neovius K, Rössner S, Neovius M. Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis. *Obes Rev* 2010 Nov; 11(11):777-91.
75. Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008 Apr; 9(4 Suppl 1):835-935.
76. Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong IC. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2010 Aug; 11(8):593-602.
77. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama* 2014 Jan 1; 311(1):74-86.
78. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, Lu J, Zhang SA, Guo J, Wu SQ, Ye XF, Xu JF, He J. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One* 2012; 7(6):E39062.
79. Hong JI, Meier CR, Sandler RS, Jick SS, Stürmer T. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *BMJ* 2013 Aug 27; 347:F5039.
80. Charakida M, Finan N. Drug treatment of obesity in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012 Apr 1; 12(2):93-104.
81. Londoño-Lemos ME. Tratamiento farmacológico contra la obesidad. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* 2012; Vol 41, Nº 2: 217-261.
82. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes* 2011; 2011:179674.
83. Naltrexone hydrochloride. C20H24ClNO4. PubChem. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.../Naltrexone_hydrochlorid.
84. Plodkowski RA, McGarvey ME, Reisinger-Kindle K, Kramer B, Nelson E, Lee J, Nguyen QT. Obesity management: clinical review and update of the pharmacologic treatment options. *Journal List Fed Practv* 2016; 33(1).
85. Bupropion hydrochloride. C13H19Cl2NO. PubChem. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.../Bupropion_hydrochloride.
86. Vega-Romero F, Sánchez- Calabuig M, Zaragoza- Harnáez F. Actualización en el tratamiento farmacológico de la obesidad. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud* 2013; Vol. 8.
87. Valenzuela AM. CONTRAVE: la nueva esperanza farmacológica para la obesidad. *Revista de la Sociedad Chilena de Obesidad* 2010.

88. Plodkowski RA, Nguyen Q, Sundaram U, Nguyen L, Chau DL, St Jeor S. Bupropion and naltrexone: a review of their use individually and in combination for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1069-1081.
89. Álvarez V. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Revista Médica, Clínica Las Condes* 2012; Vol. 23:173-179.
90. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, Gutta-
dauria M, Fujioka K, Cowley MA; NB-201 Study Group. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Dec; 94(12):4898-906.
91. Halseth A, Shan K, Walsh B, Gilder K, Fujioka K. Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2017 Feb; 25(2):338-345.
92. Nuffer W, Trujillo JM, Megyeri J. A. comparison of new pharmacological agents for the treatment of obesity. *Pub Med. Ann Pharmacother* 2016 May; 50(5):376-88.
93. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pub Med. JAMA* 2016 Jun 14; 315(22):2424-34.
94. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity pharmacotherapy. *Pub Med. Med Clin North Am* 2018 Jan; 102(1):135-148.
95. 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.
96. Astrup A. Is cardiometabolic risk improved by weight-loss drugs? *Lancet* 2010; 376:567-568.
97. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013 May; 21(5):935-43.
98. Khazaal Y, Zullino DF. Topiramate-induced weight loss is possibly due to the blockade of conditioned and automatic processes. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:891-892.
99. McElroy SL, Arnold ML, Shapira NA, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatr* 2003; 160:255-261.
100. Khazaal Y, Zullino DF. Topiramate in the treatment of compulsive sexual behaviour: case report. *BMC Psychiatry* 2006; 6:22
101. Turenus CI, Httut MM, Prodon DA, et al. GABA (A) receptors in the lateral hypothalamus as mediators of satiety and body weight regulation. *Brain Res* 2009; 1262:16-24.
102. Erondun N, Gantz I, Musser B, et al. Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metab* 2006; 4:275-282.
103. Erondun N, Wadden T, Grantz I, et al. Effect of NPY5R antagonism MK-0557 on weight regain after very-low-calorie diet-induced weight loss. *Obesity* 2007; 15:895-905.
104. Husum H, Van Kammen D, Terneer E, et al. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line depressed rats and upregulates NPY, galanin and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-induced effects. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1292-1299.
105. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:297-308.
106. Hernández-Bastida A. Fentermina y topiramato contra fentermina más placebo en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II. *Med Int Méx* 2015; 31:125-13.
107. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 1341-52.
108. Cosentino G, Conrad A, Uwaifo G. Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review. 2013. *Drug Design Development and Therapy* 2013; Vol 7:267-278
109. Instituto Global Mc Kinsey. Disponible en: www.mckinsey.com/insights/economic_studies/how_the_world_could_beMer_fight_obesity.
110. The Look AHEAD Research Group. The Look AHEAD Study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity (Silver Spring)* 2006 May; 14(5): 737-752.