

Tratamiento farmacológico de la obesidad

Aldo Ferreira-Hermosillo,^a
Latife Salame-Khoury,^a
Dalia Cuenca-Abruch^b

Pharmacological treatment of obesity

More than 70% of the population in Mexico is overweight or obese, affecting mainly people in productive age. Obesity is associated with the development of diseases that increase cardiovascular risk (diabetes mellitus, hypertension or atherogenic dyslipidemia), diseases that limit the quality of life of the patient (osteoarthritis or sleep apnea) and even with the increase in the incidence of certain types of cancer (breast or colon). It is evident that the decrease of at least 5% of body weight induces improvement in all these factors; however, in some patients it is difficult to achieve this goal only with lifestyle modifications. In this review we analyze some drugs approved for weight control by national and international agencies that can serve as an auxiliary in conjunction with diet and exercise. Treatment must be individualized according to each patient characteristics, with an adequate evaluation of their risks and benefits.

El sobrepeso y la obesidad son los problemas emergentes de salud pública más severos a los que nos enfrentamos en la actualidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como una acumulación excesiva de tejido adiposo que puede afectar la salud de un individuo y se clasifica según el índice de masa corporal (IMC), el cual es el cociente del peso (en kilogramos) dividido entre el cuadrado de la estatura del individuo (en metros). De acuerdo con la OMS, *sobrepeso* se define como el IMC de 25 a 29.9 kg/m²; *obesidad grado I* cuando se tiene IMC de 30 a 34.9 kg/m²; *obesidad grado II* con IMC de 35 a 39.9 kg/m², y *obesidad severa o grado III* cuando el IMC se encuentra entre 40 y 49.9 kg/m².¹ Sin embargo, debido a que existen cada vez más pacientes con IMC mayores a este rango y a que sus características clínicas y desenlaces cardiovasculares son diferentes a los pacientes con obesidad grado I a III, se acuñaron nuevos términos como *súper obesidad* para definir a aquellos pacientes con IMC mayor de 50 kg/m²,² y más tarde surgió el término *súper súper-obesidad* para definir a aquellos pacientes con IMC mayor de 60 kg/m².³

Para el año 2014, la OMS reportó que la prevalencia mundial de obesidad y sobrepeso era del 39% (38% hombres y 40% mujeres),¹ lo que se traduce en que 600 millones de adultos y 41 millones de niños menores de 5 años alrededor del mundo padecen esta enfermedad. En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), 38.8% de los mexicanos mayores de 20 años padece sobrepeso y 32.4% obesidad, presentándose en el 26.9% de los hombres y en el 37.5% de las mujeres. De acuerdo con esta encuesta, la población que más padece obesidad se encuentra entre los 40 a 49 años (40.5%); los grados más altos de obesidad se encuentran en las personas de 50 a 59 años (14.3%), y es más frecuente cuando existe un nivel socioeconómico alto (28.5%), en las localidades urbanas (28.5%) y en el norte del país (29.4%).⁴

La obesidad es una enfermedad crónica que se ha asociado al incremento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia, cardiopatía isquémica, eventos cerebrovasculares, cáncer, depresión, osteoartritis y apnea del sueño, entre otros. Se estima que las personas con obesidad mueren 8 a 10 años antes que las de peso normal y que cada 15 kg por arriba del peso ideal aumentan el riesgo de muerte temprana en 30%.⁵ Además, se ha encontrado que la mortalidad por causa cardiovascular es 50% mayor en

Keywords

Obesity
Anti-Obesity Agents
Adrenergic Agents
Serotonin Agents
Glucagon-Like Peptide 1

Palabras clave

Obesidad
Fármacos Antiobesidad
Adrenérgicos
Serotoninérgicos
Péptido 1 Similar al Glucagón

Recibido: 27/04/2017

Aceptado: 11/08/2017

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental. Ciudad de México, México

^bCentro Médico American British Cowdray, Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México

Comunicación con: Aldo Ferreira Hermosillo
Teléfono: 5627 6900, extensión 21551
Correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com

Resumen

Más del 70% de la población en México padece sobrepeso u obesidad, que afectan principalmente a personas en edad productiva. La obesidad se asocia con el desarrollo de enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial o dislipidemia aterogénica), así como a enfermedades que limitan la calidad de vida del paciente (osteoartritis o apnea del sueño) y al incremento en la incidencia de ciertos tipos de cáncer

(mama o colon). Es evidente que la disminución de al menos 5% del peso corporal induce mejoría en todos estos factores; sin embargo, en algunos pacientes es difícil alcanzar esta meta únicamente con modificaciones en el estilo de vida. En esta revisión se analizan algunos medicamentos aprobados para el control de peso por organismos nacionales e internacionales que pueden servir como auxiliares en conjunto con la dieta y el ejercicio. El tratamiento debe ser individualizado y deben evaluarse adecuadamente sus riesgos y beneficios.

pacientes con obesidad y 90% mayor en pacientes con obesidad severa, en comparación con las personas con peso acorde a su estatura.⁶ De hecho, en los Estados Unidos de América (EUA) se estima que la obesidad es responsable de aproximadamente 300 000 muertes por año.⁷ En México no existe un reporte de mortalidad asociada a la obesidad, pero se ha estimado que provoca un costo anual de 3500 millones de dólares, con un costo directo de 42 246 millones de pesos, e indirecto de 25 099 millones de pesos.⁵

Con respecto a su tratamiento, se recomienda la pérdida de peso de por lo menos el 5% inicial, lo cual se asocia a disminución en las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c),⁸ colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos (TAG),⁹ presión arterial¹⁰ y reducción en el riesgo de desarrollar DM2.¹¹ En general, las guías de tratamiento recomiendan iniciar con cambios en el estilo de vida, los cuales incluyen tres estrategias: cambios en el comportamiento (terapia conductual), cambios dietéticos para reducir la ingesta de alimentos (se recomienda, por lo menos, la disminución de 500 kcal del consumo inicial por día), e incremento en la actividad física (por lo menos de 150 minutos de ejercicio aeróbico por semana).¹² Diferentes metaanálisis han demostrado la efectividad de estas estrategias, particularmente cuando son aplicadas en conjunto. Respecto a este punto, el estudio Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*) demostró que los pacientes que son sometidos a intervenciones intensivas en el estilo de vida logran una pérdida de peso de hasta 8 kg en un año, que puede mantenerse hasta los 4 y 8 años.¹³ Sin embargo, el mismo estudio refiere que la cantidad perdida de peso depende del número de visitas con el personal de salud, los minutos por semana de actividad física y el número de comidas que fueron sustituidas. Esto constituye una limitante, considerando que existe evidencia de que la adherencia a la dieta reportada por los pacientes es del 52%, al ejercicio es del 37% y al ejercicio organizado (entrenamiento) es del 7.7%.¹⁴

Considerando este punto, se ha propuesto que el manejo de la obesidad debe realizarse de forma integral, con intervenciones psicológicas, nutricionales, farmacológicas e incluso quirúrgicas en casos seleccionados.

Uso de tratamiento farmacológico para el control de peso

Ante la creciente prevalencia de obesidad y sobrepeso observada a nivel mundial, la necesidad de tratamientos farmacológicos efectivos y seguros se ha hecho imperiosa. De esta forma, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EUA (FDA, *Food and Drug Administration*), ha autorizado cinco fármacos para el tratamiento de obesidad: orlistat, lorcaserina, naltrexona-bupropion, fentermina-topiramato y liraglutida.¹⁵ De acuerdo a las guías de la *Endocrine Society*, estos medicamentos están indicados para su uso a largo plazo en pacientes con IMC ≥ 30 kg/m², o para aquellos con IMC ≥ 27 kg/m² que tengan alguna comorbilidad asociada como DM2, HAS o dislipidemia. Dicha organización recomienda, además, la suspensión y cambio del tratamiento en caso de que los pacientes no disminuyan por lo menos 5% de peso a las 12 semanas.¹⁶ En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) únicamente ha aprobado el orlistat, y recientemente la liraglutida para el tratamiento contra la obesidad.

En general, los fármacos tienen dos enfoques principales: modificar el metabolismo de los macronutrientes y actuar a nivel del sistema nervioso central (SNC) para modular los procesos neuroendócrinos de la regulación del apetito y la saciedad.¹⁷ En esta revisión, hemos decidido agruparlos como: fármacos con efectos intestinales, fármacos con efectos en SNC y, fármacos con efectos en SNC e intestino.

Fármacos con efecto intestinal (orlistat)

En 1999, la FDA aprobó el orlistat como un fármaco utilizado como coadyuvante en el tratamiento de la obesidad, en 2006 se convirtió en el único fármaco de venta libre comercializado con este propósito. El orlistat es un inhibidor de la lipasa intestinal que impide la absorción de aproximadamente la tercera parte de la grasa proveniente de la dieta.¹⁸

Un estudio realizado en más de 20 centros en EUA, demostró una reducción de peso de 4.8% con el tratamiento con orlistat, en comparación con el 3.1% observado en los pacientes tratados con placebo, en un periodo de 16 semanas.¹⁹ En otro estudio realizado durante un año, se demostró que el 35% de los pacientes tratados con orlistat lograron pérdida de peso del 5%, en comparación con el 20% de los pacientes del grupo placebo.²⁰ Estos resultados son consistentes con el resto de los estudios en donde se demostraron mejores resultados en el mantenimiento de pérdida de peso a largo plazo en los pacientes que recibieron orlistat.²¹ Además de su efecto sobre el peso, en el seguimiento a dos años de los pacientes tratados con orlistat, se observó disminución en la presión arterial y el perfil de lípidos proporcional a la pérdida de peso (cuadro I). Otros estudios han demostrado disminución en las concentraciones del colesterol LDL, probablemente en relación a la disminución de su absorción intestinal,²² así como disminución en el riesgo de progresión a DM2.²³

Con respecto a las dosis, 60 mg administrados tres veces al día se asocian a pérdida de 2.5 kg (intervalos de confianza 95%, IC95% de -1.5 a -3.5 kg) y la dosis de 120 mg tres veces por día, con pérdida de 3.4 kg (-3.2 a -3.6 kg).²⁴ Debido a su acción local y mínima absorción, no se ha asociado a efectos adversos sistémicos. No obstante, las grasas no digeridas a nivel intestinal provocan alteraciones gastrointestinales, siendo las más frecuentemente reportadas: flatulencias con descarga (40.1%), manchado de grasa (32.7%), urgencia fecal (29.7%), heces aceitosas (19.8%), incontinencia fecal (11.8%) e hiperdefecación (11.1%).²² Estos síntomas disminuyen al segundo año de su uso y contribuyen a que los pacientes que lo toman incorporen menos alimentos grasos en la dieta diaria, pero también se han asociado con la baja tasa de apego al tratamiento (reportada de 14 a 40%).²⁴ Además, se ha implicado en la reducción de la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), sin que esto implique la necesidad de suplementación rutinaria en los pacientes que lo utilizan.²⁵ Finalmente, el orlistat puede interferir en la absorción de medicamentos como warfarina, ciclosporina, amiodarona, medicamentos antiepilépticos y levotiroxina.²⁶ Está contraindicado en pacientes con alteraciones gastrointestinales previas (síndromes de malabsorción), embarazo o colestasis, y se sugiere utilizarlo con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica o riesgo de coledocolitiasis.²⁷

Fármacos con efectos en SNC

Los fármacos con acción central han sido un tema polémico y muchos han sido retirados debido a sus múltiples efectos adversos. La sibutramina es un inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina, fue prohibida desde 2010 debido a su asociación con algunos eventos cardiovasculares.¹⁵ El rimonabant, un antagonista selectivo del receptor cannabinoide CB1, utilizado como anorexigénico, incrementó la incidencia de eventos psiquiátricos como depresión, ansiedad e ideación suicida, por lo que fue retirado.¹⁵ Debido a estas situaciones, los fármacos con efectos en SNC han sido objeto de estudios más minuciosos, por lo que, como requisito para su comercialización, deben demostrar su seguridad cardiovascular a largo plazo. Los medicamentos que ya se encuentran en uso en países como los EUA son: fentermina/topiramato, naltrexona/bupropión y lorcaserina.²⁸

Fentermina/topiramato

En 2012 la FDA aprobó esta combinación de fármacos para el tratamiento del sobrepeso y obesidad. En EUA ambos fármacos son comercializados juntos en una tableta de liberación prolongada, mientras que en México se comercializan por separado.²⁹ La fentermina es un estimulante central, isómero de la meta-anfetamina, que aumenta la liberación de catecolaminas y con esto disminuye el apetito (efecto anorexigénico); está contraindicada en pacientes en quienes no se recomienda el incremento de la actividad simpaticomimética, como aquellos con hipertensión, cardiopatía isquémica, hipertiroidismo y arritmias cardíacas. El topiramato es un inhibidor de los canales de sodio y potenciador de la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), utilizado también como anticonvulsivo y como profilaxis para la migraña; su mecanismo para la pérdida de peso no es muy claro³⁰ y se ha planteado que actúa como supresor del apetito, modulando el comportamiento y disminuyendo las conductas compulsivas que aumentan la ingesta calórica e impiden la pérdida de peso.³¹

En el ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) y doble ciego EQUATE de 2008 se demostró la superioridad del tratamiento combinado, en comparación con los medicamentos administrados de forma individual. En este estudio se recomendó a los pacientes disminuir 500 kcal de su dieta inicial y se observó que con la dosis de 15/92 mg se logró una disminución de peso de 9.21%, con la dosis de 7.5/46 mg se redujo 8.46%; mientras que la monoterapia con fentermina a dosis de 15 mg alcanzó el 6.06%, con la dosis máxima de topiramato (92 mg) se bajó 6.44% y el placebo solo redujo 1.6% del peso total. Uno de los limitantes de este estudio fue su corta duración (28 semanas), lo cual impidió evaluar el efecto sobre el mantenimiento del peso.³²

El estudio CONQUER fue otro ECCA que incluyó a casi 2500 pacientes con IMC entre 27 y 45 Kg/m² de 93 centros en EUA y tuvo un seguimiento de 56 semanas; se observó que 70% de los pacientes con dosis de fentermina/topiramato de 15/92 mg/día, lograron alcanzar una reducción de peso de más de 5%, y hasta 48% lograron una reducción de peso de más de 10%.³³ El estudio SEQUEL, continuación del anterior, corroboró los efectos de reducción de peso cuando los pacientes continuaron el tratamiento por dos años, también se observó que el tratamiento disminuía la prevalencia de comorbilidades asociadas con el peso y el número de fármacos utilizados para su control, en comparación con el grupo placebo. Ambos estudios reportaron disminución de las concentraciones de HbA1c, triglicéridos, glucosa e insulina en ayuno, así como aumento en las concentraciones de colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, se observó disminución a la progresión a diabetes y disminución en la necesidad de fármacos hipolipemiantes (cuadro I).³⁴

Como se mencionó anteriormente, la principal preocupación de los fármacos con acción central es su perfil de seguridad y tolerabilidad. Los principales efectos adversos reportados con el tratamiento con fentermina/topiramato fueron parestesias (21%), boca seca (21%), constipación (17%), disgeusia (10%), insomnio (10%) y mareo (10%).³³ Estos efectos se observaron principalmente en los pacientes que recibieron dosis altas

(15 mg de fentermina con 92 mg de topiramato) y disminuyeron al segundo año de tratamiento.³⁴ Sin embargo, a pesar de estos efectos, en el estudio SEQUEL hasta 85.5% de los pacientes continuaron tomando la dosis de 15/92 mg, similar al 78.9% de los que tomaban la dosis de 7.5/26 mg o al 69.4% de los que continuaron tomando placebo.³⁴ En cuanto a su seguridad, aun a dosis altas, no se observó aumento de la presión arterial, ni en la incidencia de infarto al miocardio, eventos vasculares cerebrales o muertes cardiovasculares, únicamente se reportó incremento de la frecuencia cardíaca de 0.6-1.7 latidos por minuto.³⁵ Su uso está contraindicado en pacientes con hipertiroidismo, glaucoma, embarazo o en aquellos que se encuentren en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa y se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de depresión y/o ansiedad, glaucoma de ángulo cerrado, insomnio y alteraciones cognitivas, así como en personas que usan maquinaria pesada; debe mantenerse a dosis bajas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min) o hepática (con puntaje Child-Pugh de 7 a 9).³¹

Debe considerarse que esta combinación puede disminuir el efecto de los anticonceptivos orales (disminuye la exposición a etinilestradiol en 16%), potencia el efecto de los diuréticos de asa (su uso concomitante puede provocar hipokalemia) y de los inhibidores de la anhidrasa carbónica (pudiendo generar acidosis metabólica o formación de litos renales).³¹

Naltrexona/bupropión

La naltrexona es un antagonista no selectivo de los opioides que se utiliza como tratamiento de la dependencia a sustancias como el alcohol y los opiáceos. El bupropión es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina que se ha utilizado para el tratamiento de la depresión y para el abandono del consumo de tabaco.³⁶

Las células hipotalámicas de pro-opiomelanocortina (POMC), liberan hormona estimulante de melanocitos (alfa-MSH) y beta-endorfina. La alfa-MSH media un mecanismo anorexigénico y la beta-endorfina causa un efecto autoinhibitorio activando los receptores opiáceos en la POMC. El bupropión aumenta la POMC, pero su efecto como monoterapia en el tratamiento de la obesidad es limitado debido al efecto inhibitorio de la beta-endorfina. Al combinarse con naltrexona, se antagonizan los receptores opioides y con esto se evita la inhibición de la POMC, incrementando el efecto anorexigénico.³⁷

La combinación de 32 mg de naltrexona con 360 mg de bupropión de liberación prolongada fue probada en cuatro ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, comparados con placebo, de fase III a 56 semanas: COR-I (*Contrave Obesity Research*), que incluyó 1742 pacientes; COR-II que incluyó a 1496 pacientes del estudio anterior; COR-BMOD en 793 pacientes en donde se agregó modificación intensiva del estilo de vida, y COR-DM en donde se incluyeron pacientes con DM2.³⁶ En dichos estudios se observó que entre 53% a 80% de los pacientes lograron una disminución de 5% del peso inicial y entre 26% a 55% lograron una disminución de 10% ($p < 0.001$).

Esta combinación también consiguió una mayor disminución de las cifras de triglicéridos y de insulina, pero

los efectos de la pérdida de peso sobre la presión arterial son atenuados con la adición de la naltrexona, en comparación con los pacientes en monoterapia con bupropión.^{38,39} Finalmente, en pacientes diabéticos la combinación de naltrexona/bupropión logró una disminución adicional de HbA1c de 0.5% en comparación con la estrategia de cambio en el estilo de vida y disminuyó la progresión a diabetes en pacientes prediabéticos (cuadro I).⁴⁰

En cuanto a la tolerabilidad y seguridad, se reportó que 42.3% de los pacientes refirieron náusea, 18.3% vómito, 17.7% constipación, 15.6% diarrea, 13.8% cefalea, 11.7% mareo y 11.1% insomnio.³⁶ No se observaron alteraciones en el estado de ánimo en los pacientes tratados con naltrexona/bupropión y como único efecto serio, se presentó colelitiasis en el 0.3%. El tratamiento no aumentó el número de eventos cardiovasculares,⁴⁰ pero aumentó la presión arterial sistólica y diastólica en 1 mm Hg en las primeras 8 semanas de su uso para regresar a su estado basal a las 12 semanas. De igual forma su uso incrementó la frecuencia cardíaca en 1.5 a 2.5 latidos por minuto.³⁶ A pesar de estos efectos, en los estudios COR, más del 50% de los pacientes completaron el tratamiento.³⁶

Para su administración, debe considerarse que el bupropión es metabolizado por el sistema del citocromo p450 (aumenta la actividad de CYP2B6 e inhibe CYP2D6), por lo que son comunes las interacciones medicamentosas, por ejemplo: ritonavir, rifampicina, carbamacepina, fenitoína y fenobarbital pueden disminuir la concentración de bupropión; este a su vez, aumenta el efecto de fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antipsicóticos, metoprolol, propafenona y flecaínida. Está contraindicado su uso concomitante con los inhibidores de la monoaminooxidasa. La naltrexona no debe utilizarse junto con analgésicos opiáceos.⁴¹

Lorcaserina

Es un agonista de los receptores 2C de serotonina (5-HT_{2C}) que se expresan en el SNC, específicamente en plexos coroideos, corteza prefrontal, hipocampo y ganglios basales, áreas que se han relacionado con el control del humor y la cognición; así como en el núcleo del tracto solitario, los núcleos dorsomedial y paraventricular del hipotálamo, y la amígdala, las cuales se han relacionado con la regulación del apetito.^{42,43} Su mecanismo de acción es incrementar la actividad de las neuronas secretoras de POMC.⁴⁴ En el pasado, algunos agonistas serotoninérgicos no selectivos como fenfluramina y desfenfluramina se propusieron como tratamiento para la obesidad, pero se asociaron al desarrollo de valvulopatías y su uso fue suspendido.⁴⁵ La lorcaserina tiene actividad selectiva y esto limita el riesgo de alteraciones valvulares, tal como se ha reportado en estudios *in vivo* en ratas y en estudios clínicos en seres humanos.⁴²

El estudio BLOOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*) fue un ECCA realizado en 3182 pacientes de 98 centros de EUA, se compararon los efectos sobre el peso de la lorcaserina a dosis de 10 mg y un placebo. En dicho estudio, 47.2% de los pacientes habían perdido al menos 5% del peso inicial después de un año de tratamiento, mientras que 22.6% de

los pacientes habían perdido 10% del peso inicial. Esta pérdida de peso se mantuvo en los pacientes a quienes se les continuó el tratamiento por dos años, en comparación con el grupo placebo (67.9% frente a 50.3%, $p < 0.001$).⁴⁴ Además, se obtuvo mejoría en las concentraciones de LDL, triglicéridos, glucosa, insulina y HbA1c, así como cambios en la calidad de vida (cuadro I). En el estudio BLOSSOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study of Obesity Management*), un ECCA que incluyó a 4008 pacientes, el 47.2% de los pacientes tratados con 10 mg de lorcaserina dos veces al día y 40.2% de los pacientes tratados con lorcaserina una vez al día, lograron pérdida de al menos 5% del peso inicial; mientras que el 22.6% y 17.4% de los pacientes tratados con lorcaserina dos o una vez por día, lograron pérdida de al menos el 10% del peso inicial.⁴⁶ En otro estudio realizado en 604 pacientes con DM2, se analizó la pérdida de peso con 10 mg de lorcaserina administrada una vez al día y 2 veces al día, frente a placebo, encontrándose que 37.5% de los pacientes en quienes se administró dos veces por día y 44.7% de los pacientes en quienes se administró en monodosis perdieron al menos 5% de peso; mientras que 16.3% y 18.1% de los pacientes lograron pérdida de 10% o más del peso inicial. Adicionalmente, la mitad de los pacientes tratados con lorcaserina, consiguieron cifras de HbA1c menores a 7% y tuvieron disminución en el número de medicamentos utilizados para el control, así como mejoría en el HOMA-IR (*Homeostatic Model of Assessment of Insulin Resistance*) en comparación con los pacientes en el grupo placebo. En este estudio no se observaron diferencias significativas en el perfil de lípidos.⁴⁷

Con respecto a su perfil de seguridad, los efectos adversos más observados en pacientes tratados con lorcaserina son: cefalea (18%), infecciones respiratorias superiores (14.8%), nasofaringitis (13.4%), náusea (7.5%) y mareo (8.2%); estos disminuyen con el tiempo, tal como lo muestran los estudios a 2 años.⁴⁴ Como efectos adversos graves se reportó dolor torácico de origen no cardíaco y coleditiasis. Debido a su mecanismo de acción, en teoría, se pueden presentar valvulopatías, síndrome serotoninérgico, alteraciones en el estado de ánimo e hiperprolactinemia. Sin embargo, en un estudio de 3400 pacientes tratados con lorcaserina, solo 6 presentaron euforia transitoria y ninguno presentó alucinaciones u otra alteración en el estado de ánimo, tampoco se reportaron casos de hiperprolactinemia, cáncer de mama, priapismo o síndrome serotoninérgico durante el seguimiento y, al realizarse la evaluación ecocardiográfica, no se encontraron alteraciones valvulares.⁴⁸ El porcentaje de apego al tratamiento con lorcaserina se reporta desde 34% a 50%.²⁴

Se recomienda precaución con el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la vía serotoninérgica como triptanos, inhibidores de la monoamina oxidasa, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores de la recaptura de serotonina/norepinefrina, dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos, bupropión, litio y tramadol. Su uso está contraindicado en el embarazo, enfermedad renal o hepática severa, no necesita ajustes para pacientes con enfermedad renal o hepática leve a moderada.⁴⁹

Fármacos con efecto central e intestinal (liraglutida)

La liraglutida es un fármaco análogo al péptido similar al glucagón (GLP-1), que forma parte de la familia de las incretinas. Las incretinas son péptidos que fueron descritos por primera vez en la década de los años 20 del siglo XX, son responsables de la liberación postprandial de insulina por parte de las células beta pancreáticas, así como inhibición de la liberación de glucagón por parte de las células alfa. Este mecanismo forma parte del eje entero-pancreático y ayuda a la preservación de la célula beta.⁵⁰

La homología estructural de la liraglutida con el GLP-1 es de 97%, a diferencia del GLP-1 que tiene una vida media de 1-2 minutos, la liraglutida administrada por vía subcutánea tiene una vida media de 13 horas al resistir a la degradación por las dipeptidilpeptidasas tipo 4 (DPPIV).⁵¹ Debido a este efecto, los análogos de GLP-1 primero fueron utilizados como fármacos antidiabéticos, obteniendo buenos resultados en la reducción de HbA1c y de forma adicional, disminución del peso corporal. Además, su uso se asocia a disminución en la progresión hacia diabetes y mejoría de otros parámetros como la albuminuria, las concentraciones séricas de insulina (disminuye la resistencia a la insulina), los triglicéridos y la glucosa en ayuno.^{52,53}

En cuanto a la pérdida de peso, su mecanismo de acción es mixto, ya que regula el apetito a nivel del SNC, tal como se demostró al observarse la captación de liraglutida marcado con flúor en el hipotálamo del ratón⁵⁴ (específicamente en los núcleos arcuato, eminencia media, paraventricular y supraóptico) y por otro lado, retrasa el vaciamiento gástrico, causando saciedad.⁵⁵

Astrup *et al.* realizaron un estudio de fase 2 para determinar la dosis más efectiva para la meta de pérdida de peso. En este estudio se compararon las dosis de 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg y 3.0 mg frente al placebo y frente a orlistat 120 mg tres veces por día, en un análisis inicial a las 20 semanas y posteriormente a las 52 semanas. Los resultados de este estudio arrojaron que la dosis más efectiva fue la de 3.0 mg, con ella se documentó una disminución de hasta 8% del peso inicial a la semana 20, en comparación con 6.9%, 6.4%, 5.7% y 3.3% en los grupos con 2.4 mg, 1.8 mg, 1.2 mg y placebo, respectivamente. Esto se tradujo en que el 78.6% de los pacientes tratados con liraglutida 3.0 mg lograron perder al menos 5% del peso inicial, en comparación con 46.1% del grupo placebo. Al extender este estudio a 52 semanas, los pacientes tratados con liraglutida 3 mg bajaron 9.2% del peso inicial, en comparación con 7.6%, 6.8%, 5.3% y 3.1% de los pacientes tratados con 2.4 mg, 1.8 mg, 1.2 mg y placebo. En esta extensión del estudio, nuevamente 78.1% de los pacientes tratados con 3 mg de liraglutida lograron perder 5% del peso inicial, en comparación con solo 29.7% del grupo tratado con placebo.^{56,57}

Cuatro estudios clínicos controlados aleatorizados y cegados fase 3, llamados SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence*), evaluaron el efecto de 3 mg de liraglutida en combinación con dieta y ejercicio en cuatro escenarios distintos: pacientes que previamente habían perdido peso solo con dieta,⁵⁸ aquellos con obesidad

y prediabetes,⁵³ pacientes con DM2⁵⁹ y pacientes con apnea del sueño.⁶⁰ En todos los estudios a los pacientes de ambos grupos se les indicó una dieta con disminución de 500 kcal/día e incremento de actividad física hasta un mínimo de 150 minutos por semana. Ambos grupos recibieron dispositivos en forma de plumas y escalaron sus dosis en las primeras cuatro semanas. En el estudio SCALE Prediabetes y Obesidad⁵³ se comparó a un grupo de pacientes con y sin prediabetes (aleatorización 2:1), con y sin uso de 3 mg de liraglutida por 56 semanas. Posteriormente, el grupo sin prediabetes fue realeatorizado 1:1 para recibir liraglutida o placebo por 12 semanas más (semana 68) y al término de este periodo se siguió a los pacientes sin tratamiento por otras 12 semanas (total de 70 semanas). En dicho estudio se observó que los pacientes con uso de liraglutida perdieron 8% de peso inicial en comparación con solo 2.6% del peso en los pacientes con placebo ($p < 0.001$); hasta 63.2% de los pacientes lograron perder al menos 5% del peso inicial y hasta 33.1% lograron disminución de 10% del peso inicial.⁵³ Hasta 69.7% de los pacientes diagnosticados inicialmente con prediabetes y tratados con liraglutida revirtieron a normogluemia y solo 6.9% de los pacientes con normogluemia progresaron a prediabetes. A la semana 68, los pacientes realeatorizados a placebo ganaron 2.9% de peso, en comparación con aquellos que se mantuvieron en tratamiento (ganaron 0.7% de peso, $p < 0.001$). Al suspender el tratamiento, se incrementó el peso, a pesar de lo cual existía diferencia significativa en comparación con el grupo con placebo. Además, se asoció a disminución de la circunferencia abdominal, presión arterial, marcadores inflamatorios, perfil de lípidos y mejoría en parámetros de calidad de vida evaluados por el cuestionario SF-36.⁵³ El efecto adverso más comúnmente observado fue náusea (40.2%), la cual se presentó al inicio del tratamiento y disminuyó desde las 8 semanas, así como también: diarrea (20.9%), constipación (20%) y vómito (16.3%).⁵³ También se asoció con mayor prevalencia de litiasis biliar, la cual fue proporcional a la pérdida de peso. Con respecto a su asociación con pancreatitis, la mitad de los casos reportados tienen un origen biliar y pueden relacionarse con los motivos previamente mencionados.⁵³ Debido a que se ha reportado una mayor incidencia de elevación asintomática de la amilasa y lipasa, se recomienda monitorizar estos parámetros en pacientes con este tratamiento, especialmente cuando se alcanza su dosis estándar. Todavía no se ha podido establecer una alteración causal entre los análogos de incretinas y las alteraciones pancreáticas,⁶¹ por lo que se requieren estudios con mayor tamaño de muestra y seguimiento a largo plazo. En estudios con modelos murinos se observó incremento de la incidencia de cáncer medular de tiroides, pero esto no ha ocurrido en los estudios en seres humanos, en donde ni siquiera se han observado elevaciones en las concentraciones de calcitonina. Los resultados de los otros estudios, pueden ser consultados en el cuadro I.

En febrero de 2017 se publicaron los resultados del seguimiento del estudio SCALE Prediabetes y Obesidad a 3 años (160 semanas). Solo 2% de los pacientes con uso de liraglutida desarrollaron DM2, en comparación con 6% de

los pacientes con placebo. Además, el 66% de los pacientes regresaron a normogluemia, en comparación con 36% de los pacientes con placebo, asimismo el uso de liraglutida se asoció a pérdida de 6.1% del peso inicial, en comparación con pérdida de 1.9% en los pacientes tratados con placebo. El 53% de los pacientes completaron el estudio a 3 años, en comparación con el 45% de los pacientes en tratamiento con placebo. Este es uno de los estudios con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento de un fármaco para la disminución de peso.⁶²

Conclusión

Las guías nacionales e internacionales para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad enfatizan la necesidad de cambios en el estilo de vida para conseguir y mantener un peso adecuado. Sin embargo, la dificultad para realizar actividad física, debida al mismo incremento de peso, así como la falta de resultados observables en las fases iniciales y el mayor apetito relacionado con el aumento de hormonas orexigénicas debido a la pérdida de peso, entre otras condiciones, dificultan que el paciente se mantenga apegado a estas estrategias. Ante estas situaciones es necesario incluir tratamiento farmacológico para el control de peso, el cual debe ser eficaz (disminuir al menos 5% del peso inicial a las 12 semanas) y seguro.

En nuestro país existen muchos productos promocionados como efectivos para el control de peso que carecen de estudios que respalden sus efectos, y hasta se han reportado casos de toxicidad asociado a su uso. Por otra parte, hay gran desinformación del personal de salud sobre los medicamentos aprobados para dicho propósito, lo que ha llevado a una prescripción generalizada de tratamientos cuya indicación no es el control de peso (por ejemplo, el uso de hormonas tiroideas). Esta revisión facilita la actualización sobre el uso de los medicamentos aprobados nacional e internacionalmente para el tratamiento de pacientes con IMC mayor de 30 kg/m² o más de 27 kg/m² con alguna comorbilidad.

En general, todos los fármacos aprobados han logrado una reducción de peso > 5% en el primer año del tratamiento, pero los que más se asociaron al mantenimiento de dicho peso fueron: liraglutida y fentermina/topiramato.⁶³ A pesar de ello, no existe un consenso sobre el fármaco de primera línea y, de hecho, la recomendación es individualizar el tratamiento con base en las comorbilidades, tolerancia a los medicamentos, costo y disponibilidad, entre otros factores.⁶⁴

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
- Mason EE, Doherty C, Maher JW, Scott DH, Rodriguez EM, Blommers TJ. Super obesity and gastric reduction procedures. *Gastroenterol Clin North Am.* 1987;16(3):495-502.
- Nguyen NT, Ho HS, Palmer LS, Wolfe BM. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for super/super obesity. *Obes Surg.* 1999;9(4):403-6.
- Barquera S, Campos-Nonato I, Hernandez-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. [Prevalence of obesity in Mexican adults 2000-2012]. *Salud Publica Mex.* 2013;55(Suppl 2):S151-60.
- Barrera-Cruz A, Rodriguez-Gonzalez A, Molina-Ayala MA. The current state of obesity in Mexico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):292-9.
- Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(5 Suppl):S109-84.
- Rizzello M, De Angelis F, Campanile FC, Silecchia G. Effect of gastrointestinal surgical manipulation on metabolic syndrome: a focus on metabolic surgery. *Gastroenterol Res Prac.* 2012;2012:670418.
- Hernandez-Alcantara G, Jiménez-Cruz A, Bacardi-Gascón M. [Effect of Low Carbohydrate Diets on Weight Loss and Glycosylated Hemoglobin in People with Type 2 Diabetes: Systematic Review]. *Nutr Hosp.* 2015;32(5):1960-6.
- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):320-8.
- Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Posch N, Poggenburg S, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008274.
- Merlotti C, Morábito A, Ceriani V, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2014;51(5):853-63.
- Ryan D, Heaner M. Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults. Preface to the full report. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(Suppl 2):S1-3.
- Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(1):5-13.
- Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(Suppl 1):S81-8.
- Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet.* 2016;387(10031):1947-56.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342-62.
- Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: current status and future prospects. *Eur J Intern Med.* 2015;26(2):89-94.
- Hauptman J. Orlistat: selective inhibition of caloric absorption can affect long-term body weight. *Endocrine.* 2000;13(2):201-6.
- Anderson JW, Schwartz SM, Hauptman J, Boldrin M, Rossi M, Bansal V, et al. Low-dose Orlistat effects on body weight of mildly to moderately overweight individuals: a 16 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Pharmacother.* 2006;40(10):1717-23.
- Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(3):306-13.
- 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(2):160-7.
- Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281(3):235-42.
- 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(1):155-61.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 2014;311(1):74-86.
- Sumithran P, Proietto J. Benefit-risk assessment of orlistat in the treatment of obesity. *Drug Saf.* 2014;37(8):597-608.
- 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.
- Halpern B, Halpern A. Safety assessment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):305-15.
- Kinch MS, Umlauf S, Plummer M. An analysis of FDA-approved drugs for metabolic diseases. *Drug Discov Today.* 2015;20(6):648-51.
- Shyh G, Cheng-Lai A. New antiobesity agents: lorcaserin (Belvii) and phentermine/topiramate ER (Qsymia). *Cardiol Rev.* 2014;22(1):43-50.
- Singh J, Kumar R. Phentermine-topiramate: First combination drug for obesity. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(2):157-8.
- Cosentino G, Conrad AO, Uwaifo GI. Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:267-78.
- Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(11):2163-71.
- Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiens MI, 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(9774):1341-52.
- Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUENCE): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):297-308.
- Hainer V, Aldhoon-Hainerova I. Tolerability and safety of the new anti-obesity medications. *Drug Saf.* 2014;37(9):693-702.
- Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014;84:1-11.
- Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(1):30-9.
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, 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(1):110-20.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, 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(5):935-43.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. 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(12):4022-9.
41. Makowski CT, Gwinn KM, Hurren KM. Naltrexone/bupropion: an investigational combination for weight loss and maintenance. *Obes Facts*. 2011;4(6):489-94.
 42. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskina D, et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;325(2):577-87.
 43. Smith BM, Smith JM, Tsai JH, Schultz JA, Gilson CA, Estrada SA, et al. Discovery and structure-activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist for the treatment of obesity. *J Med Chem*. 2008;51(2):305-13.
 44. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363(3):245-56.
 45. From the Centers for Disease Control and Prevention. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: US Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *JAMA*. 1997;278(21):1729-31.
 46. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3067-77.
 47. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(7):1426-36.
 48. Greenway FL, Shanahan W, Fain R, Ma T, Rubino D. Safety and tolerability review of lorcaserin in clinical trials. *Clin Obes*. 2016;6(5):285-95.
 49. Saunders KH, Shukla AP, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacotherapy for Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(3):521-38.
 50. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409-39.
 51. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):926-34.
 52. Cummings BP, Stanhope KL, Graham JL, Baskin DG, Griffen SC, Nilsson C, et al. Chronic administration of the glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, delays the onset of diabetes and lowers triglycerides in UCD-T2DM rats. *Diabetes*. 2010;59(10):2653-61.
 53. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
 54. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4473-88.
 55. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*. 1997;273(5 Pt. 1):E981-8.
 56. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-16.
 57. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, 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(6):843-54.
 58. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, 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(11):1443-51.
 59. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-99.
 60. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310-9.
 61. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794-7.
 62. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DC, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-409.
 63. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-34.
 64. Nuffer W, Trujillo JM, Megyeri J. A Comparison of New Pharmacological Agents for the Treatment of Obesity. *Ann Pharmacother*. 2016;50(5):376-88.
 65. Hollander PA, Elbein SC, Hirch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, 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(8):1288-94.
 66. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwierts ML, Najarian T. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):330-42.
 67. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.
 68. Hendricks EJ, Greenway FL. A study of abrupt phentermine cessation in patients in a weight management program. *Am J Ther*. 2011;18(4):292-9.
 69. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, Haggard M, Souter S, Mitchell CL, et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(2):292-8.
 70. Miller L, Griffith J. A comparison of bupropion, dextroamphetamine, and placebo in mixed-substance abusers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1983;80(3):199-205.
 71. Griffith J, Carranza J, Griffith C, Miller LL. Bupropion: clinical assays for amphetamine-like abuse potential. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(5 Pt 2):206-8.
 72. Evans EA, Sullivan MA. Abuse and misuse of antidepressants. *Subst Abuse Rehabil*. 2014;5:107-20.

Cómo citar este artículo:

Ferreira-Hermosillo A, Salame-Khoury L, Cuenca-Abruch D. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(4):395-409.

Cuadro I Tratamiento farmacológico de sobrepeso y obesidad

| Medicamento | Estudio | Descripción del estudio | n | Pérdida de peso al final del estudio (% perdido)* | | Pérdida de $\geq 5\%$ de peso (% de pacientes)* | | Pérdida de $\geq 10\%$ de peso (% de pacientes)* | | Otros efectos observados* | Potencial adictivo |
|--------------------------|---------------------------------------|--|------|---|---------|---|----------------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------------|
| | | | | Tx | C P | Tx | C P | Tx | C P | | |
| Orlistat ^{a, b} | Davidson <i>et al.</i> ²² | IMC de 30-43 kg/m ² , posterior a 4 semanas de dieta hipocalórica aleatorizados a orlistat 120 mg o placebo 3 veces/día (P), después de un año aquellos en tratamiento fueron realeatorizados a placebo, orlistat 60 mg u orlistat 120 mg por un año más. | 892 | 8.8 | P: 5.8 | 65.7 | P: 43.6 | 38.9 | 24.8 | Disminución de TAS y TAD, PC, CT, c-LDL, glucosa e insulina sérica en ayuno. | Sin potencial adictivo reportado. |
| | Hollander <i>et al.</i> ⁶⁵ | IMC de 28-40 kg/m ² , con DM2 estable, pacientes con SU y apego al tratamiento en 70% en "fase de prueba". Dosis de orlistat 120 mg 1 c/ 8 h vs. placebo. | 321 | 6.2 | P: 4.3 | 48.8 | P: 22.6 | 17.9 | P: 8.8 | El 11.7% de los pacientes suspendieron SU y 43.2% disminuyeron su dosis (vs. P 7.5% y 28.9%, respectivamente). Disminución de HbA1c, glucosa en ayuno, CT, c-LDL y TAG. | |
| | XENDOS. ²³ | Estudio a 4 años, IMC ≥ 30 kg/m ² , 21% prediabetes, 79% glucosa normal. Dosis de orlistat 120 mg 1 c/ 8 h vs. placebo. | 3304 | 5.17 | P: 2.75 | 1 año: 73 4 años: 45 | P: 1 año: 45 4 años: 28 | 1 año: 41 4 años: 21 | P: 1 año: 21 4 años: 10 | Reducción de riesgo de progresión a DM2 de 37.3% (en pacientes con GAA). Disminución de TAS y TAD, PC, CT, c-LDL, glucosa e insulina sérica. | |

Continúa en la página 404

| Medicamento | Estudio | Descripción del estudio | n | Pérdida de peso al final del estudio (% perdido)* | | Pérdida de $\geq 5\%$ de peso (% de pacientes)* | | Pérdida de $\geq 10\%$ de peso (% de pacientes)* | | Otros efectos observados* | Potencial adictivo |
|--|-----------------------|---|------|---|------------------|---|--------------------|--|--------------------|---|--|
| | | | | Tx | C P | Tx | C P | Tx | C P | | |
| Fentermina/ Topiramato ^a | EQUIP ⁶⁶ | IMC ≥ 35 kg/m ² , glucosa ≤ 110 mg/dl, TAG ≤ 200 mg/dl, TA $\leq 140/90$ mmHg; comparó dos dosis: 3.75/23 mg (C) y 15/92 mg (Tx) vs. placebo a 56 semanas. | 1267 | 10.9 | C: 5.1 P: 1.6 | 66.7 | C: 44.9 P: 17.3 | 47.2 | C: 18.8 P: 7.4 | Pérdida de peso $\geq 15\%$ = Tx: 32.3%, C: 7.3%, P: 3.4%. Disminución de PC, TAS, TAD, glucosa, TAG, CT, c-LDL (Tx > C > P). | Hendricks <i>et al.</i> en 2011 evaluó el potencial adictivo de fentermina en 35 pacientes que la habían tomado por 576 \pm 719 días y que la suspendieron abruptamente. No encontró manifestaciones de dependencia. ⁶⁸ El mismo autor evaluó a 269 pacientes con uso prolongado de fentermina (1.1-21.1 años) y uso por corto tiempo (4-22 días), quienes suspendieron de forma abrupta el medicamento. En este estudio no se encontró dependencia física, ni psicológica. ⁶⁹ No existen estudios sobre el potencial adictivo de topiramato. |
| | CONQUER ³³ | IMC 27-45 kg/m ² , dos o más comorbilidades (HAS, DM2, prediabetes, hipertrigliceridemia, obesidad abdominal), aleatorizados a placebo, dosis de 7.5/46 mg (C) o 15/92 mg (Tx) a 56 semanas. | 2487 | 9.8 | C: 7.8 P: 1.2 | 70 | C: 62 P: 21 | 48 | C: 37 P: 7 | Disminución de PC, TAS, TAD (solo con Tx vs. P), glucosa, TAG, CT, c-LDL, HbA1c, insulina, HOMA-IR, hsCRP. Elevación de c-HDL y adiponectina. Disminución en progresión a DM2. | |
| | SEQUEL ³⁴ | Extensión del CONQUER + 52 semanas, total 108 semanas. | 676 | 10.5 | C: 9.3 P: 1.8 | 79.3 | C: 75.2 P: 30 | 53.9 | C: 50.3 P: 11.5 | Pérdida de peso $\geq 15\%$ = Tx: 31.9%, C: 24.2%, P: 6.6%. Pérdida de $\geq 20\%$ = Tx: 15.3%, C: 9.2%, P: 2.2%. Tx y C efectivos en todas las categorías de IMC, Tx más efectivo en obesidad grado III. Disminución de PC, TAG, aumento de c-HDL, HbA1c, glucosa en ayuno e insulina. Disminución en la progresión a DM2 en 54% con C y 76% con Tx. | |

Continúa en la página 405

| Medicamento | Estudio | Descripción del estudio | n | Pérdida de peso al final del estudio (% perdido)* | | Pérdida de ≥ 5% de peso (% de pacientes)* | | Pérdida de ≥ 10% de peso (% de pacientes)* | | Otros efectos observados* | Potencial adictivo |
|---------------------------------------|------------------------|---|------|---|--------|---|---------|--|---------|--|---|
| | | | | Tx | C P | Tx | C P | Tx | C P | | |
| Naltrexona/ Bupropión ^a | COR-I ⁶⁷ | <p>IMC 30-45 kg/m² o 27-45 kg/m² con dislipidemia o HAS.</p> <p>Dos dosis Tx = naltrexona (N) 8 mg/bupropión (B) 90 mg, 2 tab c/12 h; C = N 4 mg/B 90 mg 2 c/12 h vs. placebo.</p> <p>3 semanas de escalamiento de dosis, total 56 semanas.</p> | 1742 | 6.1 | C: 5 | 48 | C: 39 | 25 | C: 20 | <p>Pérdida de peso ≥ 15% = Tx: 12%, C: 9%, P: 2%. Disminución de PC, HOMA-IR, TAG, hsCRP, aumento de c-HDL. Glucosa e insulina disminuyeron con Tx. Mejoría en marcadores de calidad de vida.</p> | <p>Miller <i>et al.</i> demostraron que el bupropión a dosis de 100, 200 y 400 mg administrado a pacientes usuarios de drogas por 25 semanas, no provocó alteraciones fisiológicas, cambios en el comportamiento o cambios subjetivos en comparación con el uso de anfetaminas.^{70,71}</p> <p>Sin embargo, Evans <i>et al.</i> reportan riesgo de abuso de esta sustancia por sus efectos antidepresivos y eufóricos.⁷²</p> <p>No existen estudios sobre el potencial adictivo de naltrexona.</p> |
| | COR-II ³⁹ | <p>IMC 30-45 kg/m² o 27-45 kg/m² con dislipidemia o HAS.</p> <p>Dosis de N 32 mg/ B 360 mg vs. placebo, los pacientes con pérdida de peso <5% entre las semanas 28-44 fueron revalorizados para continuar misma dosis o incrementar a N 48 mg/B 360 mg.</p> <p>4 semanas de escalamiento de dosis.</p> | 1496 | 28 sem: 6.5 | P: 1.9 | 28 sem: 55.6 | P: 17.5 | 28 sem: 27.3 | P: 7 | <p>28 sem: Pérdida de peso ≥ 15% = Tx: 10.2%, P: 1.8%. 56 sem: Pérdida de peso ≥ 15% = Tx: 13.5%, P: 2.4%. Disminución de PC, TAG, c-LDL, hsCRP, insulina, HOMA-IR y elevación de c-HDL a 28 y 56 sem. Mejoría en marcadores de calidad de vida.</p> | |
| | COR-BMOD ³⁸ | <p>MC 30-45 kg/m² o 27-45 kg/m² con dislipidemia o HAS.</p> <p>Dosis de N 32 mg/ B 360 mg vs. placebo + plan intensivo de modificación en el estilo de vida a 56 semanas.</p> | 793 | 7.8 | P: 4.9 | 54.3 | P: 41.6 | 33.7 | P: 20.3 | <p>Pérdida de peso ≥15% = Tx: 23.4%, P: 9.9%. Disminución de PC, TAG, c-LDL, insulina, HOMA-IR y aumento de c-HDL. Mejoría en marcadores de calidad de vida.</p> | |
| | COR-DM ⁴⁰ | <p>IMC 27-45 kg/m², con DM2 en tratamiento con SU, HbA1c 7-10%, glucosa ≤ 270 mg/dl; sin tratamiento o con hipoglucemiantes por 3 meses. TA ≤ 145/95 mm Hg.</p> <p>4 semanas de escalamiento de dosis hasta N8 mg/B 90 mg, 2 tab c/12 vs. placebo, por 56 semanas.</p> | 505 | 5.0 | P: 1.8 | 44.5 | P: 18.9 | 18.5 | P: 5.7 | <p>Disminución de HbA1c en 0.6% con Tx vs. 0.1% con P. El 44.1% de los pacientes lograron HbA1c <7% (vs. 26.3% con P) y 20.7% lograron HbA1c <6.5% (vs. 10.2 con P). Disminución del PC, TAG e incremento de c-HDL.</p> | |

Continúa en la página 406

| Medicamento | Estudio | Descripción del estudio | n | Pérdida de peso al final del estudio (% perdido)* | | Pérdida de $\geq 5\%$ de peso (% de pacientes)* | | Pérdida de $\geq 10\%$ de peso (% de pacientes)* | | Otros efectos observados* | Potencial adictivo |
|--------------------------|------------------------|--|------|---|----------------------|---|------------------------|--|-----------------------|---|-----------------------------------|
| | | | | Tx | C P | Tx | C P | Tx | C P | | |
| Lorcaserina ^a | BLOOM ⁴⁴ | IMC 30-45 kg/m ² o 27-45 kg/m ² con una comorbilidad (HAS, dislipidemia, enfermedad CV, prediabetes o apnea del sueño). Comparación de dosis 10 mg vs. placebo dos veces/día a 52 semanas. | 3182 | 5.81 | P: 2.16 | 47.5 | P: 20.3 | 22.6 | P: 7.7 | Disminución de PC, glucosa de ayuno, insulina, HbA1c, HOMA-IR, CT, c-LDL y TAG (los últimos tres aumentaron en el año 2 en ambos grupos). Disminución de hsCRP, fibrinógeno, TAS y TAD. Mejoría en marcadores de calidad de vida. | Sin potencial adictivo reportado. |
| | BLOSSOM ⁴⁶ | IMC 30-45 kg/m ² o 27-45 kg/m ² con una comorbilidad (HAS, dislipidemia, enfermedad CV, prediabetes o apnea del sueño). Se comparó lorcaserina 10 mg dos veces/día (Tx) vs. una vez/día (C) vs. placebo a 52 semanas. | 4008 | 5.6 | C: 4.6 P: 2.7 | 47.2 | C: 40.2 P: 25 | 22.6 | C: 17.4 P: 9.7 | Disminución de PC y TAG e incremento de c-HDL. Disminución grasa corporal medida por DEXA (Tx). Disminución de colesterol (C). Mejoría en marcadores de calidad de vida. | |
| | BLOOM-DM ⁴⁷ | IMC 27-45 kg/m ² y DM2 en tratamiento con metformina o SU. HbA1c: 7-10%. Se comparó lorcaserina 10 mg dos veces/día (Tx) vs. una vez/día (C) vs. placebo a 52 semanas. | 604 | 4.7 | C: 5 P: 1.5 | 37.5 | C: 44.7 P: 16.1 | 16.3 | C: 18.1 P: 4.4 | Disminución de PC, glucosa en ayuno, HbA1c, HOMA-IR, FC. Meta de HbA1c < 7% con Tx: 50.4%, C: 52.2%, P: 23.6%. Disminución en el número de medicamentos hipoglucemiantes. Hipoglucemia = Tx: 7.4%, C: 10.5%, P: 6.3%. | |

Continúa en la página 407

| Medicamento | Estudio | Descripción del estudio | n | Pérdida de peso al final del estudio (% perdido)* | | Pérdida de ≥ 5% de peso (% de pacientes)* | | Pérdida de ≥ 10% de peso (% de pacientes)* | | Otros efectos observados* | Potencial adictivo |
|----------------------------|--|--|------|---|--------------------------|---|---------|--|---------|---|-----------------------------------|
| | | | | Tx | C P | Tx | C P | Tx | C P | | |
| Liraglutida ^{a,b} | SCALE Obesidad y Prediabetes ⁵³ | <p>IMC ≥ 30 kg/m² o 27 kg/m² con dislipidemia o HAS tratada o no tratada con y sin prediabetes.</p> <p>Liraglutide (L) a dosis de 0.6 mg con incremento gradual hasta 3.0 mg vs. placebo (aplicado con el mismo dispositivo en pluma) por 56 semanas.</p> | 3731 | 8.0 | P: 2.6 | 63.2 | P: 27.1 | 33.1 | P: 10.6 | <p>Pérdida de peso ≥ 15% = 14.4% con Tx vs. 3.5% con P.</p> <p>Disminución de glucosa, insulina, HbA1c.</p> <p>Solo 7.2% de los pacientes sin prediabetes en Tx desarrollaron prediabetes (vs. 20.7 con P) y solo 30.8% de los que tenían prediabetes permanecieron con el diagnóstico (vs. 67.3% con P).</p> <p>Disminución de PC, TAS, TAD, TAG, CT, c-LDL, hsCRP, IPAI-1 y aumento de adiponectina y c-HDL.</p> <p>Mejoría en marcadores de calidad de vida.</p> | Sin potencial adictivo reportado. |
| | SCALE Mantenimiento ⁵⁸ | <p>IMC ≥ 30 kg/m² o 27 kg/m² con dislipidemia o HAS tratada o no tratada, glucosa ≤ 126 mg/dl.</p> <p>12 semanas con dieta de 1200-1400 kcal/día, pérdida de al menos 5% de peso y después tratamiento con L 0.6 mg con incremento gradual hasta 3.0 mg vs. P, por 56 semanas.</p> | 422 | Pérdida adicional de 6.2 | Pérdida adicional de 0.2 | 50.5 | P: 21.8 | 26.1 | P: 6.3 | <p>El 81.4% de los pacientes mantuvieron la pérdida de peso (vs. 48.9% con P).</p> <p>Disminución de PC, HbA1c, glucosa e insulina en ayuno, hsCRP y TAS.</p> | |

Continúa en la página 408

| Medicamento | Estudio | Descripción del estudio | n | Pérdida de peso al final del estudio (% perdido)* | | Pérdida de $\geq 5\%$ de peso (% de pacientes)* | | Pérdida de $\geq 10\%$ de peso (% de pacientes)* | | Otros efectos observados* | Potencial adictivo |
|----------------------------|------------------------------|--|------|---|------------------|---|--------------------|--|-------------------|--|----------------------------------|
| | | | | Tx | C P | Tx | C P | Tx | C P | | |
| Liraglutida ^{a,b} | SCALE Diabetes ⁵⁹ | <p>IMC ≥ 27 kg/m², con DM2 y HbA1c 7-10%, sin tratamiento médico o con 1 a 3 hipoglucemiantes (SU, metformina o TZD).</p> <p>Se comparó L 1.8 mg (C), L 3.0 mg (Tx) vs. placebo (incremento gradual).</p> | 846 | 6.0 | C: 4.7 P: 2.0 | 54.3 | C: 40.4 P: 21.4 | 25.2 | C: 15.9 P: 6.7 | <p>Disminución de PC, glucosa en ayuno y PP, glucagón, TAS, CT, TAG, hsCRP e IPAI-1.</p> <p>Mejoría en HOMA-B.</p> <p>Disminución de HbA1c con Tx; 1.3%, C: 1.1% y P: 0.3%.</p> <p>Llegaron a HbA1c.</p> <p>< 7%: 69.2% con Tx, 66.7% con C y 27.2% con P; HbA1c < 6.5%: 56.5% con Tx, 45.6% con C y 15% con P.</p> <p>Mejoría en calidad de vida.</p> | Sin potencial adictivo reportado |
| | SCALE 3 años ⁶² | <p>Seguimiento de los pacientes con prediabetes del estudio SCALE obesidad y prediabetes, a 160 semanas.</p> <p>L 3.0 mg vs. placebo.</p> | 2254 | 6.1 | P: 1.9 | 49.6 | P: 23.7 | 24.8 | P: 9.9 | <p>Pérdida de peso $\geq 15\%$ = 11% con Tx vs. 3.1% con P.</p> <p>Disminución de PC, HbA1c, glucosa e insulina en ayuno, péptido C, TAS, incremento de FC.</p> <p>DM2: 2% con Tx vs. 6% con P.</p> <p>Normogluceemia: 66% con Tx vs. 36% con P.</p> | |

Continúa en la página 409

n = Sujetos estudiados; Tx Pacientes que recibieron tratamiento a dosis máxima o estándar; C Pacientes que recibieron fármaco a dosis menores a la estándar, grupo comparativo; P Pacientes que recibieron placebo; * Efecto estadísticamente significativo ($p < 0.05$) al comparar el tratamiento a dosis máxima o dosis estándar (Tx) vs. el tratamiento a menor dosis o de comparación (C) y/o placebo (P); ^a aprobado por la Food and Drug Administration (FDA de EUA); ^b aprobado por COFEPRIS (México); IMC = Índice de Masa Corporal; TAS = Tensión arterial sistólica; TAD = Tensión arterial diastólica; PC = Perímetro de cintura; CT = Colesterol total; c-LDL = Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM2 = Diabetes mellitus tipo 2; SU = Sulfonilureas; HbA1c = Hemoglobina glucosilada; TAG = Triglicéridos; XENDOS = XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects; GAA = Glucosa en ayuno alterada; EQUIP = Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial; TA = Tensión arterial; CONQUER = Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults; HAS = Hipertensión arterial sistémica; HOMA-IR = Homeostatic Model for Assessment of Insulin Resistance (Modelo homeostático de valoración de resistencia a la insulina); hsCRP = proteína C-reactiva altamente sensible; c-HDL = Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; SEQUEL = Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults; COR = Contrave Obesity Research; tab = tabletas; COR-BMOD Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification; sem = semanas; BLOOM = Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management; CV = Cardiovascular; BLOSSOM = Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study of Obesity Management; DEXA = Dual-energy X-Ray absorptiometry (Absorciometría dual de rayos X); FC = frecuencia cardíaca; SCALE = Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence; IPAI-1 = inhibidor del activador de plasminógeno 1; TZD = tiazolidinedionas; HOMA-B = Homeostatic Model for Assessment of insulin sensitivity (Modelo homeostático de valoración de la sensibilidad a la insulina)