

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OBESITY

Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición

Integrantes: Mónica Katz¹, Ana Cappelletti², Liliana V. Papalia³, Marianela Ackerman Aguirre⁴, Lilia Cafaro⁵, Martín Giannini⁶, Inés Kawior⁷, Carolina Pentreath⁷, Silvia Sáenz⁸, Martín Viñuales⁹

¹ Médica especialista en Nutrición, Fundadora del Equipo de Trastornos Alimentarios del Hospital Municipal Dr. Carlos G. Durand, Directora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición con Orientación en Obesidad, Directora de Cursos de Posgrado de Nutrición, Universidad Favaloro, creadora y Directora del Programa Online para Prevención de Ganancia de Peso www.fat-fit.com.ar, Fundadora y Directora de Núcleo Terapéutico Nutricional, Vicepresidenta del Congreso Mundial de Nutrición 2017, Directora del Centro Dra. Katz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción, Maestría en Efectividad Clínica, Universidad de Buenos Aires, Directora de Cursos de Postgrado en Obesidad, Universidad Favaloro, Miembro Fundadora de la Sociedad Argentina de Cirugía de la Obesidad (SACO), Miembro de la Internacional Federation for the Surgery of Obesity (IFSO), Integrante de la Sociedad Argentina de Nutrición, Directora del Equipo de Tratamiento Interdisciplinario para el Control de la Obesidad (ETICO), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Nutrición y Obesidad, Universidad Favaloro, certificación en Trastornos Alimentarios y Obesidad en la Práctica Asistencial, Certificación en Buenas Prácticas de Manufactura y Gestión de Servicios de Alimentación, Miembro titular y Coordinadora del Grupo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médica especialista en Medicina Interna, especialista Universitaria en Nutrición, Magister en Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) y Universidad del Salvador, Directora Asociada del Curso de Postgrado en Obesidad, Universidad Favaloro (modalidad virtual), Docente e Investigadora de la Cátedra III Medicina Interna, UNNE, Directora del Área de Nutrición y Diabetes del Centro Integral de Endocrinología y Nutrición (CIEN), Corrientes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Misiones, Argentina

⁵ Médica Clínica y especialista en Nutrición, Miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN), Miembro del Grupo de Trabajo de Obesidad de la SAN, Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Cirugía para el Tratamiento de la Obesidad (SACO), Médica del Equipo Multidisciplinario de Cirugía Bariátrica OCMI, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médico especialista en Nutrición y Obesidad, Secretario del Grupo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Miembro del Centro Dra. Katz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁷ Lic. en Nutrición, Integrante del Grupo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁸ Médica Clínica, Integrante del Grupo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁹ Médico, especialista en Nutrición Universidad de Buenos Aires, Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Nutrición y del Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Liliana V. Papalia

E-mail: drapapalia@gmail.com

Presentado: 18/03/19. Aceptado: 04/06/19

Conflictos de interés: las Dras. Mónica Katz y Ana Cappelletti son miembros del Comité Asesor de Obesidad y oradoras en eventos científicos para Novo Nordisk; la Dra. Liliana Papalia se desempeña como oradora en eventos de Novo Nordisk, y la Dra. Marianela Ackerman como oradora en eventos de Novo Nordisk. Los demás autores declaran que no existe conflictos de interés.

RESUMEN

La terapia farmacológica es una gran deuda pendiente en el tratamiento de la obesidad. Por este motivo, esta revisión estudia, con criterio médico, los fármacos disponibles en la actualidad para su adecuado abordaje, siempre implementado por un profesional idóneo. Además se exponen cuáles serían las características de un fármaco ideal que pudiera desarrollarse en un futuro, en función del entendimiento complejo de la patología, para ayudar al paciente a transitar la enfermedad crónica, junto con las necesarias herramientas de cambios en el estilo de vida, plan alimentario personalizado, ejercicio, tratamiento cognitivo conductual y, en los casos que lo requieran, cirugía bariátrica.

Palabras clave: obesidad; fármacos; tratamiento.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (51-62)

ABSTRACT

Pharmacological therapy is an outstanding issue in the treatment of obesity. For this reason, this review studies, with medical criterion, the drugs currently available for its proper approach, always carried out by a qualified professional. In addition it proposes the characteristics of an ideal drug that could be developed in the future, which, according to the deep understanding of the pathology, could help the patient transit the chronic disease, coupled with the necessary tools of lifestyle changes, personalized food plan, exercise routines, cognitive behavioral treatment and in those cases that require it, bariatric surgery.

Key words: obesity; drugs; treatment.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (51-62)

INTRODUCCIÓN

La pérdida de peso voluntaria representa un gran desafío. La reducción de la ingesta calórica y el aumento del gasto energético son contrarrestados por respuestas psico-neuro-endocrinas adaptativas. La reducción de la masa corporal genera, antes o después, un aumento del apetito y una disminución del gasto energético.

Es por ello que la terapia farmacológica es una gran deuda pendiente para el tratamiento de la obesidad. Ocupa la segunda y necesaria línea terapéutica entre las intervenciones sobre el estilo de vida (alimentación equilibrada, ejercicio y abordaje cognitivo conductual) y la cirugía bariátrica, con indicaciones precisas y elevados costos, mayor riesgo y, por ende, accesible para un porcentaje bajo de la población.

Históricamente, y aún en la actualidad, existen barreras para la indicación y uso de fármacos contra la obesidad: falta de médicos especializados en el área, mala prensa de las drogas antiobesidad alimentada por aspectos sobre eficacia y seguridad de los mismos, costo elevado en algunos casos, comprensión incompleta de la compleja etiopatogenia de la obesidad, expectativas irreales sobre el descenso de peso, entre otras.

Con respecto a la seguridad, como muchos medicamentos para perder peso se han retirado a lo largo de los años debido a sus efectos adversos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) tiene criterios muy estrictos para su aprobación.

Existe una compleja y redundante red de mecanismos neurales reguladores del balance energético con centro en el hipotálamo. Esta regulación homeostática, junto con los mecanismos de recompensa-cognitivo-emocional del sistema córtico límbico y los efectores periféricos, ofrecen múltiples blancos para el desarrollo de nuevas drogas.

Las intervenciones farmacológicas en el campo de la obesidad se han encaminado en tres líneas fundamentales:

- Disminuir la sensación de hambre.
- Interferir en la absorción intestinal de nutrientes.
- Incrementar el gasto calórico.

El fármaco ideal para el tratamiento de la obesidad sería aquel que cumpla las siguientes condiciones:

- Producir una pérdida dosis-dependiente de la grasa corporal.
- No afectar la masa magra.
- Permitir el mantenimiento del peso alcanzado.
- Estar exento de efectos adversos, incluso durante tratamientos prolongados.

- Carecer de potencial adictivo.

Aunque varios de los fármacos existentes en la actualidad cumplen totalmente estas condiciones, esta revisión se centrará en las características de cada uno de ellos y su utilidad clínica teniendo en cuenta que aquellos antiobesidad recientemente aprobados tendrían un mejor y más seguro perfil de seguridad y eficacia^{1,2,3,4}. Asimismo esta revisión se centra en las características de los principales fármacos disponibles en la actualidad y su utilidad clínica.

Lorcaserina

La lorcaserina es una droga con actividad agonista selectiva sobre los receptores de serotonina 2C (5-HT_{2c}). Estos receptores están distribuidos a nivel del hipotálamo, sustancia nigra y plexos coroides. Se trata de un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{2c}. Su selectividad es 50 veces mayor por el receptor 5-HT_{2c} que por 5-HT_{2a} y unas 100 veces mayor que por el 5-HT_{2b}. Cabe aclarar que la activación de los receptores 5-HT_{2a} y 5-HT_{2b} produce efectos no deseados como alucinaciones y cambios en el espesor en válvulas cardíacas y en la presión pulmonar.

Su mecanismo de acción involucra a las neuronas hipotalámicas productoras de pro-opiomelanocortina (POMC). Posee acción anorexígena y aumenta la saciedad⁵.

Fue aprobada por la FDA en el año 2012 para el tratamiento crónico de la obesidad en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ó ≥ 27 kg/m² con enfermedades relacionadas con la obesidad (diabetes tipo 2 -DM2-, hipertensión arterial y dislipidemia). También fue aprobada en México (julio de 2016) y Brasil (diciembre de 2016).

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no la aprobó hasta el momento; tampoco la Unión Europea por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

En Estados Unidos se comercializa en comprimidos de 10 mg. La dosis indicada es de 10 mg cada 12 h. La formulación de acción prolongada, de 20 mg, se administra una vez por día y se comercializa desde julio de 2016⁶.

Los efectos adversos de esta droga incluyen cefalea, fatiga, náuseas, boca seca, constipación e hipoglucemia en pacientes con diabetes. En estudios preclínicos en ratas se detectaron tumores mamarios. Como toda droga serotoninérgica tiene interacciones tanto con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de serotonina y

noradrenalina. Por este motivo deben evitarse estas asociaciones debido al riesgo de causar síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno⁷.

Está contraindicada en el embarazo y la lactancia. Su uso no está aprobado en menores de 18 años; tampoco se recomienda en mayores de 65 años por el escaso número de integrantes de ese grupo etario que participaron en los estudios de fase III. No se recomienda en personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular, patología coronaria, accidente cerebrovascular, arritmias, insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, hipertiroidismo, glaucoma, estados de agitación, antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol y de hipersensibilidad a las aminas simpaticomiméticas⁸.

Su aprobación por parte de la FDA en el año 2012 se basó en los resultados de tres estudios clínicos: BLOOM (IMC ≥ 27 -45, sin diabetes) (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*), BLOSSOM (IMC ≥ 27 -45, sin diabetes), en el cual participaron pacientes con sobrepeso y obesidad, y el BLOOM DM (*Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM - ≥ 27 -45, en diabetes mal controlada*), en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hemoglobina glicosilada A1c: 7%-10%⁹. La pérdida de peso en la mayoría de los estudios fue igual o mayor al 5% en la mitad de los pacientes que recibió el fármaco. El BLOOM fue un estudio randomizado, doble ciego, placebo control, que enroló a 3.182 pacientes con un IMC promedio de 36.2 kg/m². Los participantes recibieron lorcaserina 10 mg dos veces por día o placebo, sumado a dieta y ejercicio durante 52 semanas. En la semana 52 los pacientes con placebo continuaron recibiendo, pero los pacientes con lorcaserina fueron reasignados a recibir lorcaserina o placebo por otras 52 semanas. Luego de un año, en el grupo con lorcaserina, la media de la pérdida de peso fue de 5,8 kg vs 2,2 kg en el grupo con placebo ($p < 0.001$). El grupo con lorcaserina mantuvo el descenso de peso luego de dos años del estudio y también presentó cambios significativos en el colesterol, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, la glucemia plasmática, la insulinemia, la hemoglobina A1c y la circunferencia de cintura.

En el estudio BLOOM-DM el descenso de niveles de la HbA1c resultó de 0,9% en el grupo lorcaserina vs 0,4% en el grupo placebo.

Dado que uno de los motivos de la retirada del mercado de varios fármacos antiobesidad fueron los

efectos adversos cardiovasculares, se planificó el estudio CAMELLIA-TIMI 61 (Efectos cardiovasculares y metabólicos de lorcaserina en pacientes con sobrepeso y obesidad)^{10,11}. Éste incluyó 12.000 pacientes y su objetivo principal fue evaluar la incidencia de eventos adversos mayores cardiovasculares definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Luego de 3,3 años no se observaron diferencias significativas entre el grupo de intervención y placebo en relación con eventos cardiovasculares¹².

Fentermina/topiramato

La fentermina es una feniletilamina simpaticomimética con efecto anorexígeno. La FDA la aprobó en 1959 para el control de peso para uso de 12 semanas. Su mecanismo de acción se centra en el incremento de liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central (SNC).

Los efectos secundarios más comunes que se presentan incluyen sequedad de boca e insomnio. En relación con la seguridad cardiovascular, se asocia con hipertensión pulmonar primaria, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial y eventos isquémicos. Por lo tanto, está contraindicada en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, incluida la hipertensión no controlada¹³.

Por su parte el topiramato es un fármaco neuroestabilizador aprobado para tratar la epilepsia en 1996 y la profilaxis de la migraña en 2004¹⁴. Los mecanismos de pérdida de peso asociados al topiramato aún no se han dilucidado si bien se postula la inhibición del efecto orexígeno del glutamato a nivel central^{15,16}.

Con la asociación de ambos fármacos se obtiene un efecto sinérgico en la pérdida de peso. La combinación de fentermina/topiramato (ER, lanzamiento extendido) se aprobó en 2012 para su uso en Estados Unidos (FDA). Para su aprobación los ensayos clínicos fueron el EQUIP¹⁷ en pacientes con IMC ≥ 35 kg/m², tratamiento por 56 semanas (fentermina 3,75 mg/topiramato 23 mg; fentermina 15,0 mg/topiramato 92 mg y placebo) y el CONQUER¹⁸ en pacientes con IMC entre 27 y 45 kg/m², con dos o más comorbilidades, tratamiento por 56 semanas (fentermina 7,5 mg/topiramato 46 mg; fentermina 15 mg/topiramato 92 mg y placebo).

Existen cuatro presentaciones con diferentes dosis de ambas moléculas. La dosis de inicio es de 3,75 mg de fentermina y 23 mg de topiramato, siendo la dosis habitual de mantenimiento de 7,5 mg de

fentermina y 46 mg de topiramato. La dosis máxima es de 15 mg de fentermina y 92 mg de topiramato. De no alcanzarse un 5% de pérdida de peso luego de 12 semanas con la dosis máxima, su uso debería discontinuarse. Se recomienda que la suspensión sea gradual dado que su retiro abrupto podría causar convulsiones. Una estrategia común es la de días alternos por una semana antes de su suspensión. Cada medicamento conlleva diferentes efectos adversos que deben tenerse en cuenta¹⁹.

Con la combinación de menor dosis se obtuvo 7,8% de pérdida de peso, mientras que con la dosis más alta, 9,8% de pérdida de peso vs 1,2% en el grupo placebo ($p < .0001$).

Además el ensayo SEQUEL²⁰, extensión del estudio CONQUER, mostró que las pérdidas de peso se mantuvieron a los dos años. Hubo mejoría significativa en la presión arterial, así como en el control de la diabetes tipo 2 (DM2).

Los efectos psiquiátricos fueron bajos, con incidencia $< 5\%$ de depresión o ansiedad, si bien fueron ligeramente mayores en pacientes que utilizaban más dosis, así como los desórdenes de atención. La combinación de mayor dosis también aumentó el riesgo de nefrolitiasis (por la inhibición de la anhidrasa carbónica asociada al uso de topiramato), pero no se halló ese efecto con las dosis más bajas.

Los eventos adversos comunes en estos ensayos fueron dosis dependiente e incluyeron boca seca, insomnio, disgeusia, constipación, mareos, cefalea y parestesias. La suspensión del fármaco debido a eventos adversos fue del 4,4%-19%²¹.

Debido a que la fentermina es un agente simpaticomimético tiene el potencial de aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Datos de los ensayos clínicos mostraron un pequeño aumento en la frecuencia cardíaca en individuos con la dosis más alta en comparación con placebo. No hubo diferencia significativa en las tasas de eventos cardiovasculares adversos mayores entre quienes utilizaron la combinación de drogas y el placebo.

Sin embargo, dado que los ensayos individuales no tuvieron la potencia suficiente como para detectar diferencias significativas en la seguridad cardiovascular, la agencia europea EMA rechazó la combinación fentermina/topiramato. Esta denegatoria se basó en la falta de evidencia en seguridad cardiovascular a largo plazo, la preocupación en relación con los eventos adversos psiquiátricos y cognitivos, y su potencial de abuso²².

La FDA, sin embargo, la aprobó con la condición

de que se realizaran estudios de seguridad cardiovascular. Está clasificada por la FDA como un fármaco tipo IV y sólo está disponible bajo control por el programa *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS)²³. Se trata de una estrategia de seguridad para manejar potenciales riesgos asociados con una molécula y permitir a los pacientes continuar con el acceso a ese fármaco.

Metformina

La metformina (MET) comenzó a utilizarse en 1957. La Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes la sugirieron como el tratamiento oral de primera línea para tratar la DM2²⁴.

La MET es un fármaco ampliamente utilizado con claros beneficios en relación con el metabolismo de la glucosa. Los mecanismos que subyacen a estos beneficios son complejos y aún no se comprenden completamente. Se ha demostrado que la MET actúa a través de la AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y por inhibición de la respiración mitocondrial. Existe evidencia de que la activación de la AMPK por la metformina es secundaria a su efecto en la mitocondria, que constituye el sitio donde se lleva a cabo predominantemente la función de la MET²⁵.

Su función principal es inhibir la gluconeogénesis hepática, mejorar la sensibilidad periférica a la insulina, reducir la absorción gastrointestinal de glucosa, disminuir la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo al favorecer el transporte y captación de glucosa, reducir el almacenamiento de TG, y aumentar la lipólisis y la β -oxidación en el tejido adiposo e inducir apoptosis²⁶.

Además la MET reduce la respuesta inflamatoria crónica al menos parcialmente mediante la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral alfa. Simultáneamente disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno por lo que reduciría el daño del ADN y la mutagénesis.

La dosis utilizada es de 500 a 3.000 mg. Los efectos adversos de la MET son vómitos, diarrea, náuseas, flatulencia, dolor abdominal y pérdida del apetito. La acidosis láctica es rara y puede ocurrir cuando hay insuficiencia renal. No se debe recomendar con creatinina mayor de 1,5 y de 1,4 mg/dL en hombres y mujeres respectivamente²⁷.

Los efectos que justifican la pérdida de peso son múltiples: reduce la absorción de carbohidratos en el intestino, suprime la glucogénesis hepática, inhibe la gluconeogénesis, aumenta la sensibilidad a la

insulina e incrementa los niveles del GLP-1²⁸. Además reduce el perímetro de cintura, el IMC, la presión arterial diastólica, los triglicéridos y la relación glucosa/insulina

Lamentablemente pocos ensayos evaluaron la pérdida de peso como objetivo primario en el tratamiento con MET. En un estudio en el que se exploraron la eficacia y seguridad de la MET en la pérdida de peso, el 44% de los participantes adelgazó después de comenzar con la droga. La pérdida de peso reportada fue de 1 a 5 kg en un 45,4% y hasta de 10 kg en un 32% de los participantes. Además el 23% de los pacientes no experimentó ningún efecto adverso, salvo dolor abdominal (31%) o pérdida del apetito (29%)^{29,30}.

Por su parte los resultados del *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS), que examinó los efectos a largo plazo de MET durante 10 años, evidenció que el grupo con MET perdió peso $2,06 \pm 5,65\%$ y circunferencia de cintura $2,13 \pm 7,06$ cm. Los autores concluyeron que la metformina es segura y bien tolerada. La pérdida de peso se relaciona con la adherencia a la metformina y es duradera durante al menos 10 años de tratamiento³¹.

Otro grupo de investigadores demostró que la pérdida de peso promedio en el grupo tratado con metformina fue de $5,8 \pm 7,0$ kg ($5,6 \pm 6,5\%$), mientras los controles sin tratar ganaron $0,8 \pm 3,5$ kg ($0,8 \pm 3,7\%$) en promedio. Los pacientes con resistencia severa a la insulina perdieron significativamente más peso en comparación con los pacientes sensibles a la insulina. El porcentaje de pérdida de peso fue independiente de la edad, el sexo o el IMC³².

En un análisis retrospectivo en pacientes con hiperglucemia e hiperinsulinemia tratados con 2.000 mg/día de MET se observó disminución de peso y circunferencia de cintura de 11,8 Kg y 9,40 cm respectivamente³³. Por su lado, un metaanálisis en niños y adolescentes mostró que a un año la MET, a dosis entre 1.000 y 2.000 mg/día, se asoció a pérdida de peso que vuelve a incrementarse al discontinuar el fármaco³⁴.

Orlistat

El orlistat es un inhibidor de las lipasas intestinales aprobado por la FDA en 1997. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la digestión y absorción de las grasas dado que se une selectivamente a las lipasas tanto intestinales como pancreáticas, enzimas que intervienen en la hidrólisis de los triglicéridos de los alimentos. Disminuye la digestión y genera malabsorción de las grasas dietarias. De hecho,

reduce un 30% la absorción de los triglicéridos (TG) dietarios a una dosis de 120 mg tres veces al día. Sus efectos adversos incluyen manchas oleosas, heces líquidas, flatulencia y dolor abdominal e incontinencia fecal. Además se encontró que el orlistat reduce la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E), por lo cual se recomienda suplementar estas vitaminas cuando se administra dicho fármaco por más de un año continuo y en niños menores de 12 años.

Un metaanálisis en el que se evaluaron 11 estudios con orlistat a largo plazo (n=6.021) evidenció una reducción adicional al placebo de 2,7 kg (IC 95% 2,3-3,1) o 2,9% (IC 95% 3,8-5,4%) al año de tratamiento. El número de pacientes que logró una pérdida de peso >al 5% inicial fue del 21% más en relación al placebo³⁵.

El estudio Xenical en la Prevención de la Diabetes en Sujetos Obesos (XENDOS) evidenció que en comparación con los cambios en el estilo de vida solo, orlistat más los cambios en el estilo de vida produjeron una mayor pérdida de peso en una población obesa. La pérdida de peso promedio después de cuatro años fue significativamente mayor con orlistat (5,8 vs 3,0 kg con placebo; $p < 0,001$)³⁶.

En otro estudio doble ciego, aleatorizado, placebo controlado, prospectivo a cuatro años que evaluó orlistat en la prevención de diabetes, con 3.304 pacientes, de los cuales un 21% tenía alterada la tolerancia a la glucosa, la pérdida de peso fue de 4,1 Kg en el grupo placebo y de 6,9 Kg en el grupo de orlistat.

Recientemente, considerando a la obesidad y las dislipidemias como determinantes en el desarrollo del síndrome metabólico, se planteó la asociación de orlistat con distintos fármacos (fibratos, estatinas, niacina, resinas y ezetimibe) como mecanismo *multitarget*, así como la asociación de fentermina/topiramato, bupropión y naltrexona y liraglutida³⁷.

El orlistat es el único fármaco aprobado por la FDA para uso pediátrico en chicos mayores de 12 años³⁸.

Naltrexona/bupropión

La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides utilizado para el tratamiento del alcoholismo y la dependencia a los opioides. No existe evidencia que *per se* genere modificaciones en el peso corporal. Por su parte el bupropión es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina usado en la cesación tabáquica y como antidepressivo. La combinación naltrexona/bupropión produce una pérdida de peso generada por la sinergia de ambas moléculas.

Las células pro-opiomelanocortina (POMC) del núcleo arcuato del hipotálamo producen la hormona estimulante de los melanocitos (alfa-MSH) y betaendorfina, un opioide endógeno. A su vez, la alfa-MSH activa el receptor de la melanocortina-4 (MC4R) en el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que disminuye la ingesta, incrementa el gasto energético y genera pérdida de peso. Sin embargo, la betaendorfina reduce la actividad de las células POMC al unirse al receptor mu-opioides (MOP-R).

La naltrexona, al ser un antagonista competitivo de los receptores opioides, bloquea el MOP-R y produce una respuesta más pronunciada del bupropión sobre las neuronas anorexígenas, pues interrumpe la inhibición de las beta-endorfinas en células POMC^{39,40,41,42,43}.

El bupropión mejora la liberación de alfa-MSH y aumenta además los niveles de dopamina, norepinefrina y estimula las neuronas anorexígenas del sistema mesolímbico, y conduce a la supresión del apetito. La combinación de naltrexona/bupropión mejora el efecto de la señalización POMC más que ambos fármacos aislados.

La asociación naltrexona/bupropión para el tratamiento de la obesidad fue aprobada por EMA y FDA en 2015.

Se recomienda iniciar con 8 mg/90 mg hasta alcanzar la dosis completa de 32 mg/360 mg naltrexona/bupropión respectivamente^{44,45}.

La eficacia y seguridad de esta combinación se confirmó en cuatro ensayos clínicos multicéntricos de fase III, aleatorizados con placebo como grupo control: COR-1, COR-BMOD, COR-D y COR-2 (Investigación de la Obesidad, CONTRAVE). Participaron 4.536 pacientes. En los tres primeros estudios el período de observación fue de 56 semanas y en el COR-2 de 28 semanas. El promedio de reducción del peso fue de entre 5,9 y 11,5% vs 1,8-7,3% de los que tomaban placebo.

El porcentaje de pacientes que redujo el 5% del peso inicial fue del 50% y un 30% logró un descenso del 10%. Además se observó una importante reducción del perímetro de cintura, mejoría de la sensibilidad a la insulina y del perfil lipídico.

Los efectos adversos más comunes son náuseas, constipación, cefalea, vómitos, vértigo, insomnio y sequedad de boca. Se observó un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca (1-3 latidos por minuto)⁴⁶.

Esta combinación no debe usarse con medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo, y debe emplearse con mucha precaución especialmente si el paciente recibe fármacos noradrenérgicos

e inhibidores de la monoaminoxidasa. Está contraindicada en el embarazo y la lactancia, así como también en niños y adolescentes.

Liraglutida

La liraglutida es un análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) con homología del 97% con el humano de administración subcutánea⁴⁷. Pertenece a la familia de las incretinas. Se origina a partir del proglucagón en las células L del íleon, yeyuno y colon. Incrementa la síntesis y secreción de insulina en forma dependiente de la glucosa (sólo ejerce esta acción si la glucemia está elevada) y suprime la del glucagón⁴⁸.

A nivel del sistema nervioso central se hallaron receptores en hipotálamo a nivel de los núcleos supraóptico, paraventricular y arcuato, donde ejerce efecto anorexígeno. Principalmente aumenta la expresión de CART (*cocaine amphetamine related transcript*) y disminuye la de neuropéptido Y -NPY/AGRP (*agouty related peptide*) en el núcleo arcuato, lo que resulta en incremento de la saciedad⁴⁹.

La liraglutida se aprobó en Europa por EMA en 2009 y en Estados Unidos en 2010 por la FDA para uso en pacientes con DM2 a partir de la evidencia obtenida a partir del Programa Clínico *Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence* (SCALE). En 2018 fue aprobada por la ANMAT para uso en personas con obesidad.

La dosis de 3 mg de liraglutida sumada a dieta y ejercicio ofrece el perfil más favorable para la reducción del peso corporal⁵⁰. Esta dosis es superior a la requerida para el tratamiento de la diabetes.

El Programa SCALE de estudios clínicos evalúa la eficacia y seguridad de liraglutida 3,0 mg en el descenso y mantenimiento de la pérdida del peso en pacientes obesos o con sobrepeso y comorbilidades asociadas.

En un primer estudio a 56 semanas se evaluaron 3.731 pacientes con obesidad (IMC >30) o sobrepeso (IMC >27 con hipertensión arterial o dislipemia), sin diabetes al inicio (SCALE prediabetes). Se randomizaron a recibir liraglutida o placebo, pacientes con y sin prediabetes al momento del *screening*. Todos realizaron dieta con reducción de 500 kcal al requerimiento diario y ejercicio de 150 minutos semanales.

La media de descenso de peso resultó del 8% en el grupo que recibió liraglutida vs 2,4% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). El 63,2% de los pacientes que recibió la droga bajó más de un 5% del peso, el 33,2% más del 10% y 14,4% más del 15%, con diferencias significativas respecto de quienes recibieron placebo.

La prevalencia de DM fue significativamente menor con liraglutida tanto en quienes tenían prediabetes

al *screening* como en quienes no la tenían⁵¹. En el estudio SCALE Diabetes a 56 semanas los pacientes con prediabetes fueron nuevamente randomizados con el objetivo principal de evaluar el desarrollo de diabetes a tres años. El tiempo estimado para el inicio de DM2 fue 2,7 veces más largo con liraglutida 3,0 mg vs placebo durante el período del tratamiento ($p < 0,0001$). Esto corresponde a una reducción del riesgo de aproximadamente 80% para liraglutida vs placebo⁵².

Liraglutida mostró perfil de eficacia y seguridad respecto de los parámetros de riesgo cardiometabólico⁵³.

Sus efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, en especial las náuseas que se presentaron aproximadamente en el 40% de los pacientes en las primeras semanas del tratamiento. Se reportó una posible relación con el desarrollo de pancreatitis en el grupo de la liraglutida (0,3%) vs el grupo placebo (0,1%), de los cuales nueve se clasificaron como casos leves.

La aparición de eventos adversos relacionados con litiasis biliar se reportó mayor en pacientes con liraglutida vs placebo 2,5% y un 1% de los pacientes respectivamente. Conviene recordar acerca de la asociación de litiasis biliar relacionada tanto con la obesidad como con el descenso de peso.

No hubo casos de carcinoma medular de tiroides o hiperplasia de células C, pero se recomienda evitar la liraglutida en pacientes con antecedentes familiares y personales de este tipo de tumor.

En el SCALE Diabetes se compararon las dosis ha-

bituales para el tratamiento de la DM (1,8 mg/día de liraglutida) con 3 mg. La pérdida de peso fue significativamente mayor para liraglutida 3 mg (-6%)⁵⁴.

El SCALE apnea del sueño mostró la mejoría de esta patología sumada a las ya referidas en el peso corporal y otros parámetros cardiometabólicos. Estos resultados cobran importancia ya que el 60-70% de las personas con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) tienen sobrepeso y aproximadamente el 58% del SAOS se atribuye al exceso de peso⁵⁵.

Finalmente, tal vez los más interesantes resultados, se obtuvieron en el SCALE Mantenimiento. Este ensayo con doble enmascaramiento y controlado con placebo examinó la eficacia de liraglutida 3,0 mg para mantener una reducción de peso anterior lograda con una dieta baja en calorías. Los participantes aptos eran adultos con peso corporal estable y un IMC ≥ 30 kg/m² ó >27 kg/m² con comorbilidades de dislipidemia o hipertensión tratadas o no tratadas. Aquellos que habían reducido su peso corporal en $\geq 5\%$ durante el período de preinclusión se aleatorizaron a liraglutida 3,0 mg o placebo durante 56 semanas luego de un período de seguimiento de 12 semanas sin fármaco.

Tras una reducción de peso $\geq 5\%$ luego de una dieta baja en calorías, el tratamiento con liraglutida 3,0 mg indujo una reducción de peso adicional del 6,2%, mantuvo la pérdida de peso generada por la dieta en el 81,4% de los sujetos y produjo una reducción de peso adicional $\geq 5\%$ en el 50,5%, y una disminución de peso adicional $\geq 10\%$ en el 21,6%⁵⁶.

Drogas	Mecanismo de acción	% de pérdida de peso	
		Placebo	Droga
Lorcaserina 10 mg dos veces por día	Agonista selectivo de los receptores 5-HT _{2c} , con baja afinidad por otros receptores serotoninérgicos	-2,50%	-5,80%
Fentermina/topiramato (ER) Fentermina 7,5 mg/topiramato 46 mg o Fentermina 15 mg/topiramato 92 mg, oral Indicado como rescate (requiere titulación)	Simpaticomimético anticonvulsivante (modulación del R _c GABA, inhibidor de anhidrasa carbónica, antagonista glutamato)	-1,2%	-7,8% (dosis media) -9,8% (dosis plena)
Metformina 500 a 3.000 mg	AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y por inhibición de la respiración mitocondrial	-0,8 ± 3,7%	-5,6±6,5%
Orlistat 120 mg oralmente tres veces al día antes de las comidas	Inhibidor de la lipasa pancreática	-2,6% *	-6,1%*
Naltrexona/bupropión 32 mg/360 mg naltrexona/bupropión	Antagonista de los receptores opioides, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina	-1,8%	-5,9%
Liraglutida 3 mg diariamente inyectable (requiere titulación)	Análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1)	-2,4%	-8%

ER: lanzamiento extendido.

* Suponiendo que el paciente promedio en los grupos de orlistat y placebo pesaba 100 kg al inicio del estudio.

^a La información proviene de la etiqueta del producto de EE.UU., excepto donde se indique. Los datos que respaldan estas tablas se derivan del etiquetado de información de prescripción aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Adaptado de: Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH. Gestión de la obesidad. *The Lancet* 2016; 387 (10031): 1947-56

Tabla 1: Medicamentos para manejo de peso corporal: mecanismo de acción, dosificación y resultados^a.

Droga	LDL	HDL	TGL	PAS	A1C
Fentermina/topiramato ER	↓	↑	↓	↓	↓
Locaserina	↓	-	↓	↓/-	↓
Naltrexona/bupropión SR	-	↑	↓	↑	↓
Liraglutida	↓	↑	↓	↓	↓

TGL: triglicéridos; PAS: presión arterial sistólica; ER: lanzamiento extendido; SR: liberación sostenida.

Tabla 2: Efectos cardiovasculares con drogas para el descenso de peso corporal.

Fármacos antidepressivos-ansiolíticos

En la actualidad tanto los trastornos depresivos y el trastorno por ansiedad generalizada son patologías de gran impacto en la población general y particularmente en personas con obesidad.

Se estima que las personas obesas poseen un riesgo 55% mayor de sufrir depresión a lo largo de la vida, mientras que las personas deprimidas tienen un 58% de aumento del riesgo de volverse obesas⁵⁷. Estas entidades tienen una alta prevalencia y ambas conllevan un aumento del riesgo cardiovascular, con importantes repercusiones en la Salud Pública. A su vez, ambos son trastornos muy invalidantes.

Dentro de los pacientes con obesidad que consultan para perder peso, el 30% presenta prevalencia de trastorno por atracón⁵⁸. Este trastorno se caracteriza por recurrentes episodios de descontrol alimentario, altamente angustiados y que no se asocian a conductas compensatorias (DSM V). El mismo se vincula además a dietas restrictivas, realizadas o no bajo control profesional⁵⁹. Es un trastorno común y crónico cuya prevalencia se ha incrementado en los últimos tiempos. El 73,8% de los pacientes que padece este tipo de trastorno tuvo al menos un trastorno psiquiátrico a lo largo de su vida y el 43,1% lo presentó de manera concurrente. El trastorno por atracón se asocia con una psicopatología más severa que incluye trastornos anímicos, mayormente depresivos, de ansiedad y trastornos relacionados con abuso de sustancias, especialmente alcoholismo⁶⁰.

Si bien el descontrol alimentario y los atracones responden a tratamiento psicológico, los antidepressivos son efectivos y necesarios en muchos pacientes. Desde el punto de vista psicofarmacológico los antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina son de elección. Los cuadros asociados a la obesidad en los cuales están indicados son: depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por atracón, bulimia nerviosa y síndrome de comedor nocturno.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina fluoxetina y sertralina se aprobaron para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. No son fár-

macos aprobados como agentes antiobesidad por lo cual su uso es *off label*.

La fluoxetina es un agente serotoninérgico que inhibe la recaptación de serotonina al actuar sobre los receptores 5-HT1B y 5-HT2C y regula la ingesta de alimentos. Se observó que la activación de estos receptores promueve el clivaje de la POMC, lo que libera alfa-MSH con su consecuente efecto anoréxico⁶¹. Otra de las posibles acciones producidas por la fluoxetina sería por intermedio de las vías del factor neurotrófico derivado de la leptina y el cerebro (FNDN o BDNF, del inglés *brain derived neurotrophic factor*), actores fundamentales en la homeostasis del peso corporal⁶².

En el caso del trastorno por atracón la fluoxetina es efectiva a dosis de 60 mg/día, y tuvo éxito al inducir reducciones de peso modestas pero estadísticamente significativas en los ensayos clínicos a 12 semanas sumada a una dieta baja en calorías en la población con IMC >30. Suprime la ingesta inducida por estrés y selectivamente disminuye el consumo de carbohidratos^{63,64}.

Es bien tolerada y relativamente segura en el tratamiento a corto plazo de la obesidad como complemento de una dieta baja en calorías⁶⁵. Los efectos secundarios más notorios fueron anorexia y náuseas, y los demás efectos secundarios observados generalmente fueron leves y tolerables⁶⁶.

Dentro de los efectos adversos se destacan los trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea) y entre los efectos adversos a largo plazo, el aumento de peso y las alteraciones sexuales⁶⁷. Las ventajas de este fármaco es su vida media larga, por lo cual no produce síndrome de discontinuación. Las desventajas son que puede producir insomnio y agitación.

La sertralina es un inhibidor de la recaptación de serotonina actuando sobre 5-HT1 y en menor medida de la dopamina. La dosis es de 50-200 mg/día. Presenta pocas interacciones farmacocinéticas, tiene una vida media de 22 a 36 h con metabolismo hepático y excreción renal. Posee riesgo de síndrome serotoninérgico si se asocia con otros fármacos serotoninérgicos. Puede ocasionar abstinencia mode-

rada. Los efectos adversos en general son cefalea, malestar gastrointestinal, mareos, hiporexia y alteraciones sexuales^{68,69}.

Futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad

Los fármacos antiobesidad poseen una poca auspiciosa historia⁷⁰. El controvertido recorrido de estas drogas tiene variadas causas. En principio la obesidad es una patología grave, compleja y cuya etiopatogenia esta incompletamente dilucidada. Los mecanismos que regulan el balance energético son redundantes: superponen sus mecanismos, vías, hormonas y neurotransmisores. A su vez el sistema homeostático está influenciado por el sistema social, el hedónico y de recompensa, factores de índole psicológico y cognitivo al punto que, de hecho, se constituyen en elementos barrera para la efectividad de los fármacos que apuntan a *targets* del sistema homeostático exclusivamente.

Es por ello que no es sorprendente que algunas moléculas recién lanzadas al mercado no han sido totalmente comprendidas y por lo tanto inadecuadamente utilizadas, otras tuvieron falsos comienzos, fracasos tempranos, ya sea en su etapa clínica de desarrollo o en comercialización. Ejemplos válidos han sido la fenfluramina, la sibutramina y el rimonabant. Este fenómeno genera muchas veces que los médicos evalúen negativamente ser prescriptores de nuevas moléculas para el tratamiento de los pacientes con obesidad.

Además existe escasez de capital humano especializado en esta patología. La mayoría de los profesionales se ha formado en una época en la cual la obesidad no era considerada una enfermedad. La mayoría de los sistemas de salud y el público asume erróneamente que quienes poseen formación en Nutrición o Endocrinología cuentan con los conocimientos teóricos y las destrezas prácticas necesarias para abordar la problemática del paciente con exceso de peso.

Por otro lado, los médicos de atención primaria, principales detectores de la problemática, no están capacitados para el manejo moderno de la patología. Cabe aclarar que desde nuestro Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN) se considera que, dada su extremadamente alta prevalencia, la obesidad y la diabetes debieran ser especialidades.

Existe un fenómeno en este campo del saber: un paradigma centrado en las comorbilidades y no

en la obesidad como generadora de otras patologías. Esto produce falta de cobertura de los tratamientos de la obesidad. De hecho, en nuestro país contamos con una Ley de Obesidad, mal llamada, de Trastornos Alimentarios vigente, sin reglamentar en su totalidad. La cobertura reglamentada hasta el momento sólo incluye la cirugía bariátrica y un único fármaco, el orlistat. Para agregar complejidad al contexto actual, si bien es crucial la adecuación de un fármaco al perfil de cada paciente, se cuenta con escasa farmacopea para abordarla, al menos en Argentina. La Guía de Tratamiento de la Obesidad del Ministerio de Salud de la Nación incluye exclusivamente un fármaco, como hemos referido anteriormente, pero no se incluyeron ni siquiera psicofármacos muchas veces necesarios para un paciente con ingesta no homeostática sino emocional o inducida por estrés. Paradójicamente se cubren todos los fármacos para tratar las enfermedades causadas por la adiposopatía: dislipidemia, diabetes, hipertensión, cáncer, trombosis, esteatosis hepática o artrosis.

Una consecuencia negativa es que si los médicos no poseen capacitación ni están dispuestos a utilizar los fármacos disponibles por cuestionamientos de seguridad o eficacia, por supuesto que los pacientes poseen enormes reservas por las mismas razones. Un fenómeno sorprendente es que muchas personas que padecen obesidad no aceptan tratamiento farmacológico, pero están dispuestas a someterse a una cirugía bariátrica.

Siempre existirá un núcleo de personas que recurre a la medicación por fuera del sistema de salud ofrecida por oportunistas. Muchas utilizan opciones de venta libre, suplementos dietarios, algunos de los cuales no posee evidencia científica, sin siquiera contar con asesoramiento profesional. Esto dispara dos efectos: por un lado, el desvío de recursos económicos familiares, y por el otro, que los pacientes no sólo perciban fracaso sino que, junto con ello y al abandono del tratamiento, se genere regañancia de peso.

Muchas veces se agrega el hecho de que las expectativas de los pacientes acerca de la pérdida de peso se alejan de la evidencia generada por la mayoría de los protocolos de investigación y de los consensos -5-10% de descenso de peso en 6-12 meses. Las personas buscan cuantía y velocidad de descenso sin el esfuerzo que implica cambiar el estilo de vida. Esto no se ha generado espontáneamente. Lo han aprendido del equipo de salud que, según el paradigma siglo XX, centraba el éxito terapéutico en los kilos perdidos rápidamente, no en los beneficios

metabólicos o comportamentales sostenidos en el tiempo o la disminución de la morbimortalidad.

Para transitar un recorrido exitoso en el uso de fármacos antiobesidad se necesitará un nuevo paradigma. Los profesionales deberán considerar a la obesidad una patología crónica. Será imprescindible, del mismo modo que en otras como la hipertensión o la diabetes, el uso de bajas dosis de moléculas combinadas dirigidas a distintos *targets* moleculares. Esta estrategia posee mayor eficacia y mayor seguridad que un único fármaco dirigido a un mecanismo único a altas dosis.

La polifarmacoterapia de la obesidad recién inicia su desarrollo. Un ejemplo es la asociación amilina/leptina o amilina/pramlintida con agentes de acción central como la fentermina^{71,72}.

Otra estrategia desde este nuevo paradigma involucra el desarrollo de moléculas agonistas duales o tri-agonistas. Un ejemplo del primer tipo es el receptor de glucagón y el GLP-1R^{73,74}. De esta manera la propiedad agonista del receptor GLP-1 podría minimizar el riesgo diabetogénico de un agonismo excesivo de glucagón mientras se aprovecha la sinergia. Y estos patrones de ocupación de receptores se asemejan más la regulación fisiológica. También es posible incorporar otros factores más allá de incretinas a una molécula única agonista.

Para mejorar la eficacia de los tratamientos es imprescindible comprender mejor los mecanismos a nivel conductual. Para disminuir los fracasos sería dejar de hacer énfasis sólo en *endpoints* como peso sino estudiar con mayor intensidad los indicadores del proceso de cambio comportamental a largo plazo que es muy limitado^{75,76,77}.

Dado que el exceso de órgano adiposo aisladamente poco informa acerca de la etiopatogenia de la enfermedad, será necesario contar con una mejor caracterización de los sub-fenotipos obesos. Esto permitirá acceder a un abordaje más personalizado⁷⁸.

Algunas de las nuevas drogas que se encuentran en etapa de investigación son:

- De acción central. Setmelanotida, un agonista selectivo del receptor 4 de melanocortinas, velneparit un antagonista del receptor 5 de NPY, una asociación zonisamida-bupropión, un bloqueador del receptor canabinoide tipo-1.
- De acción periférica/central. Análogo GLP-1 como semaglutida, análogos de amilina, davalintida, un agonista dual de los receptores de amilina y calcitonina, agonistas duales GLP-1/glucagón, agonistas del receptor de oxyntomodulina, triples ago-

nistas, análogos de leptina, asociación pramlintida-metreleptina e hidrogeles⁷⁹.

- Vacunas. Anti-ghrelina, somatostatina y adenovirus 36.

El tratamiento farmacológico de la obesidad atraviesa una etapa prometedora. Se aprobaron nuevos fármacos mientras que otros asoman en el horizonte. Sin embargo, experiencias regulatorias recientes sugieren que existen grandes desafíos por delante en relación con las nuevas moléculas en las cuales el tratamiento farmacológico de la obesidad posee una renovada oportunidad de ocupar el lugar que merece dada la urgente necesidad sanitaria.

REFERENCIAS

1. Gadde KM, Apolzan JW, Berthoud HR. Pharmacotherapy for patients with obesity. *Clinical Chemistry* 2018; 64:1000-000.
2. Hainer V. Overview of new antiobesity drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(14):1975-1978.
3. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; Vol. 5(3) 135-148.
4. Apovian CM, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 2014.
5. Cappelletti A, Katz M, y col. Obesidad. Encrucijadas y abordajes. 2017, pag 400.
6. Bessesen DH, Van-Gaal FL. Obesity 2. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Mar; 6(3):237-248.
7. Gadde KM, Apolzan JW, Berthoud HR. Pharmacotherapy for patients with obesity. *Clin Chem* 2018 Jan; 64(1):118-129
8. Saunders K, Alpala P, Leon I. Pharmacotherapy for obesity. *Endocrinol Metab Clin A Am* 2016; 45:521-538
9. O'Neil PM, Smith RS, Weissman NJ. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity journal* 2021; Vol 20, 7
10. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315:2424-34.
11. Benaiges D, Botet JP, Flores-Le Roux JA. Pasado, presente y futuro de la farmacoterapia para la obesidad. *Clin Investig Arterioscler* 2017.
12. Bohula E. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *New England J oruenal of Medicine* 2018; 379:1107-1117 Doi: 10.1056/NEJMoa1808721.
13. Rothman RB, Hendricks EJ. Phentermine cardiovascular safety. *Am J Emerg Med* 2009 Oct; 27(8):1010-3.
14. Yaman M, Uçok K, Demirbas H, Genc A, Oruc S, Karabacak H, et al. Effects of topiramate use on body composition and resting metabolic rate in migraine patients. *Neurol Sci* 2013; 34:225-9.
15. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, di Pillo S, Chiarelli F, Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res* 2011; 2011:189-99.

16. Maryanoff BE, Costanzo MJ, Nortey SO, Greco MN, Shank RP, Schupsky JJ, et al. Structure-activity studies on anticonvulsant sugar sulfamates related to topiramate. Enhanced potency with cyclic sulfate derivatives. *J Med Chem* 1998; 41:1315-43.
17. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:330-342.
18. 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; 377:1341-1352.
19. Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23 Suppl 1:S7-S11.
20. 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.
21. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, et al. Evaluation of phentermine and topiramate vs phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:2163-2171.
22. EMA. Assessment report, Qsiva, 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002350/WC500144300.pdf.
23. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/Scripts/Cder/Rems/index.cfm>.
24. Thomas I, Gregg B. Metformin: a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes* 2017 Feb;18(1):10-16.
25. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108:1167-1174.
26. Viollet B, Guigas B, Sanz-García N, Leclerc J. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science* 2012;122:253-270.
27. Misbin RI, Green I, Stadel BV. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with etformin. *N Engl J Med* 2008; 338:265.
28. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 489-494.
29. Al-qallaf S. Mahmood efficacy and safety of metformin in weight loss. *Bahraini Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2016; 6(06):91-95.
30. Venditti E, Bray GA, Carrion-Petersen ML; the Diabetes Prevention Program Research Group. First versus repeat treatment with a lifestyle intervention program: attendance and weight loss outcomes. *Int J Obes* 2008; 32:1537-1544.
31. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677-1686.
32. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:27-31.
33. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001; 50:856-61.
34. Brufani C, Crinò A, Fintini D, Patera PI, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2013; 80(2):78-85.
35. Cappelletti A, Katz M, Gonzáles C. *Obesidad, Encrucijadas y abordajes* 2017; 397-407.
36. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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 Jan; 27(1):155-61.
37. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs involved in dyslipidemia and obesity treatment: focus on adipose. *Tissue Int J Endocrinol* 2018 Jan 17; 2018:2637418. Doi: 10.1155/2018/2637418. eCollection 2018.
38. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI. The safety of pharmacologic treatment for pediatric obesity. *Expert Opin Drug Saf* 2018 Apr; 17(4):379-385. Doi: 10.1080/14740338.2018.
39. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(6):558-70.
40. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(1): 30-9. Article that discusses the basis for combination bupropion and naltrexone and how they act synergistically.
41. 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; 19:20-110.
42. 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* 2013; 21:43-935.
43. Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23; S1:S7-11.
44. 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 III trial. *Lancet* 2010; 376(9741):595-605.
45. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(10):990-1004
46. Halpern B, Faria AM, Halpern A. Bupropion/naltrexone fixed-dose combination for the treatment of obesity. *Drugs Today* 2011 (Barc) 2011; 47(8):575-81.
47. Iepsen E, Torekov S, Holst J. Therapies for inter-relating diabetes and obesity - GLP-1 and obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(17):2487-500.
48. Cappelletti A, Katz M, y col. *Obesidad. Encrucijadas y abordajes*, 2017. Ed. Akadia.
49. Secher A, Jelsing J, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4473-4488.

50. Astrup A, Carraro R, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:843-54.
51. Pi-Sunyer X, Astrup A, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *NEJM* 2015; 373(1):11-22.
52. le Roux C, Astrup A, et al. Three 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: 1399-409.
53. Pi Sunyer X, et al. AACE 2014. Abstract 700.
54. Davies M, Bergenstal R, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(7):687-699.
55. Blackman A, Foster G, 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. *International Journal of Obesity* 2016; 1-10.
56. Wadden T, Hollander P, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The Scale Maintenance Randomized Study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:1443-51.
57. Luppino F, de Wit L, Zitman F, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry* 2010; 67(3):220-229.
58. Zwaan M. Binge eating disorder and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 May; 25 Suppl 1:S51-5.
59. Braquinsky N. Obesidad. Encrucijadas y abordajes. En: Cappelletti A, Katz M, y col. Capítulo: Obesidad y Psiquiatría. Vínculos clínicos y farmacológicos. Págs: 409- 416. 2018.
60. Wilson GT, Wilfley DE, Agras WS, Bryson SW. Psychological treatments of binge eating disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010 Jan; 67(1):94-101.
61. González C. Obesidad. Encrucijadas y Abordajes, Cappelletti A, Katz M. Tratamiento Farmacológico. Un complemento necesario. Pág 397-407, 2017.
62. Scabia G, Barone I, et al. The antidepressant fluoxetine acts on energy balance and leptin sensitivity via BDNF. *Scientific Reports* 2018; 8:1781.
63. McQuirk J, Silverstone T. The effect of the 5-HT re-uptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. *Int J Obes* 1990; 14:361-72.
64. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs* 2007; 67:27-55.
65. Huang CC, Chian CY, Lin JD. Short-term treatment of obesity with fluoxetine as a supplement to a low calorie diet. *Chang-geng Yi Xue Za Zhi* 1998 Mar; 21(1):50-6.
66. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, Lau J. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004 Jul 12; 164(13):1395-404.
67. Garay C. Terapia cognitivo conductual y psicofarmacología. Una guía para combinar tratamientos en salud mental 2016; 1° Ed, Buenos Aires: Librería Akadia Editorial.
68. Nielsen JA, Chapin DS, Johnson JL Jr, Torgersen LK. Sertraline, a serotonin-uptake inhibitor, reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:185S-9.
69. Wadden TA, Bartlett SJ, Foster GD, Greenstein RA, Wingate BJ, Stunkard AJ, et al. Sertraline and relapse prevention training following treatment by very-low-calorie diet: A controlled clinical trial. *Obes Res* 1995; 3:549-57.
70. Li MF, Cheung BM. Rise and fall of anti-obesity drugs. *World J Diabetes* 2011; 2:19-23.
71. Roth JD, Trevaskis JL, Turek VF, Parkes DG. Weighing in on synergy: preclinical research on neurohumoral anti-obesity combinations. *Brain Res* 201; 1350, 86-94.
72. Aronne LJ, Halseth AE, Burns CM, Miller S, Shen LZ. Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity* 2010; 18, 1739-1746.
73. Day JW, Ottaway N, Patterson JT, Gelfanov V, Smiley D, Gidda J, Findeisen H, Bruemmer D, Drucker DJ, Chaudhary N, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* 2009; 5, 749-757.
74. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake: insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361, 1219-1235.
75. Halford JCG, Boyland EJ, Blundell JE, Kirkham TC, Harrold JA. Pharmacological management of appetite expression in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 201; 6, 255-269.
76. Kennett GA, Clifton PG. New approaches to the pharmacological treatment of obesity: Can they break through the efficacy barrier? *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97, 63-83.
77. Rodgers RJ, Holch P, Tallett AJ. Behavioural satiety sequence (BSS): Separating wheat from chaff in the behavioural pharmacology of appetite. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97, 3-14.
78. Bhat SP, Sharma A. Current drug targets in obesity pharmacotherapy: a review. *Curr Drug Targets* 2017; 18(8):983-993.
79. Srivastava G, Apovian C. Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon. *Curr Obes Rep.* 2018 Jun;7(2):147-161. Doi: 10.1007/s13679-018-0300-4.