



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Pasado, presente y futuro de la farmacoterapia para la obesidad



David Benaiges^{a,b,c,*}, Juan Pedro-Botet^{a,b,c}, Juana A. Flores-Le Roux^{a,b,c},
Elisenda Climent^a y Albert Goday^{a,b,c}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar de Barcelona, Barcelona, España

^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

Recibido el 22 de junio de 2017; aceptado el 27 de junio de 2017

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Exceso de peso;
Farmacoterapia;
Pérdida de peso;
Tratamiento con
fármacos

KEYWORDS

Obesity;
Overweight;
Pharmacotherapy;
Weight loss;
Drug treatment

Resumen El tratamiento convencional de la obesidad con dieta y ejercicio así como la cirugía bariátrica tienen sus limitaciones, por lo que es necesario disponer de fármacos para su tratamiento. En el pasado se comercializaron diferentes fármacos que fueron retirados por problemas de seguridad. Actualmente existen 3 fármacos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la obesidad (orlistat, combinación de bupropión y naltrexona de liberación retardada y liraglutida) y 2 más solo autorizados por la FDA (lorcaserina y la combinación de fentermina y topiramato de liberación prolongada). Se aconseja su uso como segunda línea terapéutica y su elección debe individualizarse teniendo en cuenta múltiples aspectos como la pérdida de peso esperada, la vía de administración, su perfil de seguridad y el coste. Por otra parte, actualmente existen varios fármacos en vías de desarrollo que actúan sobre diferentes dianas terapéuticas.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Past, present and future of pharmacotherapy for obesity

Abstract Conventional treatment for obesity with diet, exercise and bariatric surgery has limitations; thus, it is necessary to have pharmacological tools. In the past, different drugs were marketed that were withdrawn due to safety problems. There are currently 3 drugs approved by the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) for obesity therapy (orlistat, combination of bupropion and delayed-release naltrexone and liraglutide)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 96002@parcdesalutmar.cat (D. Benaiges).

and two more only authorized by FDA (lorcaserin and the combination of phentermine and extended release topiramate). It is recommended to use as a second therapeutic line and its choice should be individualized taking into account multiple aspects such as expected weight loss, route of administration, safety profile and cost. Currently there are several drugs under development that act on different therapeutic targets.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La incidencia de obesidad está aumentando de forma alarmante los últimos años en todo el mundo hasta el punto de que actualmente sea considerada la epidemia del siglo XXI¹. En España, según el estudio ENRICA, un 16,5% de la población tiene sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] 25-30 kg/m²), un 21,7% presenta obesidad leve o moderada (IMC 30-40 kg/m²), y un 1,2% obesidad grave o mórbida (IMC > 40 kg/m²). Además, es una enfermedad que está asociada a un mayor riesgo de comorbilidades como la hipertensión arterial, la dislipidemia o la diabetes mellitus tipo 2 y a una disminución de la esperanza de vida²⁻⁴.

El abordaje terapéutico clásico consiste en instaurar cambios de estilo de vida a la mayoría de los sujetos con obesidad y restringir la cirugía bariátrica para aquellos casos más graves. Ambos tratamientos presentan sus pros y sus contras. Por una parte, el tratamiento convencional con dieta y ejercicio tiene su principal limitación en la escasa eficacia a corto plazo, con una significativa pérdida de efectividad a largo plazo. Así, en el estudio LOOK Ahead, paradigma de intervención nutricional no asumible en la práctica diaria al tratarse de intervenciones semanales durante los primeros 6 meses, únicamente un 46% de los sujetos consiguieron perder más de un 5% de su peso al año. Posteriormente, un 60% de estos pacientes con buena respuesta inicial recuperaron el peso perdido o superaron el peso inicial durante los 3 años siguientes⁵. Por otra parte, la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz para tratar la obesidad. Con ella se consiguen pérdidas ponderales que pueden superar el 30% y que se mantienen a largo plazo. Además, puede conseguir la remisión de las comorbilidades asociadas a la obesidad en un alto porcentaje de casos y se asocia con una disminución de la mortalidad^{6,7}. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que la cirugía bariátrica no está exenta de potenciales complicaciones. Actualmente con las técnicas laparoscópicas la mortalidad peroperatoria es baja, pero son frecuentes complicaciones peroperatorias como los sangrados, las infecciones o los fallos de sutura y complicaciones tardías como el síndrome de *dumping*⁸. Por otra parte, hay que considerar que no puede indicarse a todas las personas con obesidad. En el año 1991, el *National Institutes of Health* limitó la indicación de cirugía bariátrica para aquellos sujetos con un edad de entre 18 y 60 años con obesidad grave (IMC > 40 kg/m²) u obesidad moderada (IMC > 35 kg/m²) con comorbilidades asociadas⁹.

Recientemente, en el año 2016, se han comercializado en España 2 nuevos fármacos para tratar la obesidad: la liraglutida y la combinación de naltrexona/bupropión de liberación retardada (Nal/Bup). Ambos fármacos ya se encontraban comercializados en Estados Unidos anteriormente junto con la lorcaserina y la combinación de fentermina y topiramato de liberación prolongada (Fen/Top). Teniendo en cuenta las limitaciones del tratamiento convencional y de la cirugía bariátrica, la farmacoterapia puede jugar un papel importante como tratamiento de la obesidad. En esta situación, hemos considerado oportuno revisar los fármacos utilizados clásicamente para el tratamiento de la obesidad, los disponibles en la actualidad y aquellos en vías de desarrollo.

Dianas terapéuticas

La fisiopatología de la obesidad es altamente compleja e intervienen en ella diversos factores. De una forma simplista se puede explicar con el símil de la balanza. Cuando existe un mayor aporte energético que gasto calórico, se produce un balance energético positivo que inhibe la lipólisis y activa el acúmulo de triglicéridos en los adipocitos (lipogénesis). Este desbalance mantenido durante años puede llevar a la obesidad. Si profundizamos más en la fisiopatología de la obesidad, varios factores pueden influir en cada lado de la balanza. Por una parte, la regulación de la ingesta a nivel de sistema nervioso central y factores relacionados con la dieta pueden ser causantes de un aumento de la ingesta calórica. Por otra parte, el gasto energético viene condicionado por el metabolismo basal, la termogénesis en tejido adiposo marrón y el ejercicio físico. De estos 5 factores, ni los factores ambientales relacionados con la alimentación y el ejercicio físico, ni el metabolismo basal son potencialmente modificables con tratamientos farmacológicos. De esta forma, las dianas terapéuticas pueden ir dirigidas básicamente hacia la regulación de la ingesta y la activación de la termogénesis en tejido adiposo marrón.

Asimismo, hay que tener en cuenta que la fisiopatología de la obesidad es aún más compleja. En ella intervienen factores genéticos o epigenéticos y diferentes órganos y tejidos como el intestino. En el tubo digestivo es donde se produce la absorción de los lípidos y otros nutrientes. Además, se producen toda una serie de hormonas como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), el péptido inhibidor gástrico (GIP), el péptido YY (PYY) o ghrelina que tienen efecto

importante a nivel de regulación de la ingesta¹⁰. Por último, la microbiota intestinal podría tener un papel destacado en el desarrollo de la obesidad¹¹.

El estímulo del tejido adiposo marrón es una diana terapéutica atractiva para el tratamiento de la obesidad. Este es capaz de producir calor y consumir energía mediante la expresión de la proteína desacoplante-1 (UCP-1)¹². A pesar de esto, ninguno de los fármacos comercializados en la actualidad actúa sobre este tejido. La principal diana terapéutica es la regulación de la ingesta a nivel de sistema nervioso central, que se produce principalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo. Allí existen 2 tipos de neuronas que son clave en la regulación de la ingesta. Por una parte, las neuronas que expresan el péptido agouti-relacionado (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY) que estimulan la ingesta y, por otra parte, otras células que expresan proopiomelanocortina (POMC) que inhiben la ingesta calórica. La actividad de estas poblaciones neuronales está regulada por múltiples estímulos, como neurotransmisores cerebrales o varios estímulos periféricos indicativos del balance energético como la glucosa, la insulina, la leptina o las hormonas intestinales especificadas anteriormente¹³.

Pasado de la farmacoterapia de la obesidad

Antes del 1990

Durante todo el sigloxx se utilizaron diferentes fármacos para tratar la obesidad sin estudios que avalaran su eficacia. Varios de ellos fueron retirados del mercado por efectos secundarios graves, como el dinitrofenol, un desacoplador de las cadenas respiratorias que producía hipertermias fatales¹⁴, o las anfetaminas, que además de adicción pueden producir intoxicaciones agudas, trastornos psicóticos o toxicidad cardiovascular. Por su parte, la combinación de fenfluramina (un inhibidor de la recaptación de serotonina) y fentermina (un simpaticomimético) demostró en diversos ensayos clínicos que producía pérdidas de peso mantenidas¹⁵. Sin embargo, fue también retirada del mercado en Estados Unidos en 1997 por aumento de valvulopatías atribuidas a la fenfluramina¹⁶.

1990-2010

Durante las décadas de 1990 a 2010 se comercializaron en estados Unidos y Europa 3 fármacos para tratar la obesidad: la sibutramina en 1997, el orlistat en 1999 y el rimonabant en 2006. La sibutramina era un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que producía una pérdida de peso un 4,2% superior a placebo¹⁷. Fue retirada del mercado en 2010 por un aumento de efectos adversos cardiovasculares, que se producían principalmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular¹⁸. El rimonabant era un agonista inverso y antagonista del receptor canabinoide 1, con pérdida de peso sustraída a placebo del 4,7%¹⁷. En este caso fue suspendida su comercialización en 2008 por aumento de trastornos psiquiátricos y riesgo de suicidio¹⁹. De ellos, el único superviviente es el orlistat.

El orlistat

El orlistat es un inhibidor de la lipasa intestinal que reduce hasta un 30% la absorción de lípidos. Para conseguir este efecto se recomienda tomar 120 mg justo antes, durante o después de las 3 comidas principales. En un metaanálisis que incluyó 10.631 sujetos con un IMC medio de 36,3 kg/m², el orlistat se asoció a una pérdida de peso de 2,9 kg más que placebo²⁰. A esta disminución del peso se añade además una mejoría de los parámetros cardiometabólicos. En este sentido, en el estudio XENDOS, el tratamiento con orlistat disminuyó la incidencia de diabetes tipo 2 en un 37,3% a 4 años²¹.

Aunque es un fármaco sin efectos adversos graves, su principal limitación es su baja tolerabilidad que hace que muchos pacientes abandonen el tratamiento. El bloqueo en la absorción de grasas produce como efecto adverso deposiciones grasientas, diarrea, flatulencia o urgencia defecacional. Estos efectos adversos se presentan en un 15-30% de los sujetos y son más evidentes en los pacientes que siguen consumiendo una dieta rica en grasas²⁰. También puede producir una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles, por lo que se aconseja su suplementación.

Presente de la farmacoterapia de la obesidad

Durante la última década han aparecido 4 nuevas alternativas farmacológicas para el tratamiento de la obesidad. Dos de ellas fueron aprobadas en los Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2012 y de momento no han visto la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): la lorcaserina y Fen/Top. Los otros dos, la liraglutida y Nal/Bup, han sido aprobados por la FDA en 2014 y posteriormente por la EMA en 2015 y actualmente están disponibles en España.

Lorcaserina

La lorcaserina es un agonista selectivo de los receptores 2C de serotonina que actúa en el hipotálamo aumentando la saciedad²². Se administra a dosis de 10 mg 2 veces al día. Su aprobación por la FDA se basó en 3 estudios clínicos de fase III: el BLOOM, el BLOSSOM y el BLOOM-DM²³⁻²⁵. La pérdida de peso a un año y con la dosis recomendada es un 3-3,5% superior a placebo (tabla 1). En el estudio BLOOM-DM, en el que se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con lorcaserina produjo un descenso de la HbA1c del 0,5% respecto a placebo²⁵. En general es un fármaco bien tolerado, como se desprende del hecho que finalizan los estudios más pacientes en el grupo de intervención que en el grupo placebo. Los principales efectos adversos acostumbra a ser síntomas serotoninérgicos como la cefalea, náuseas, boca seca, astenia o estreñimiento³⁵. Está contraindicado su uso con fármacos con acción serotoninérgica como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina por el riesgo de causar un síndrome serotoninérgico. A diferencia de la fenfluramina, que no tenía una acción selectiva sobre la serotonina, no se ha detectado un aumento de defectos valvulares en pacientes tratados con lorcaserina³⁶.

Tabla 1 Eficacia clínica de los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad en estudios fase III

Nombre del estudio	Tamaño de la muestra	Seguimiento (semanas)	IMC (kg/m ²)	Edad (años)	Grupos de tratamiento	Sujetos que consiguen $\geq 5\%$ de pérdida de peso (%)	Porcentaje de sujetos que consiguen $\geq 10\%$ de pérdida de peso (%)	Porcentaje de pérdida de peso sustraída a placebo (%)	Porcentaje de sujetos que completaron el estudio (%)
BLOOM ²³	3.182	52	36,2	44,1	Placebo	20	8		45
					Lorcaserina 10 mg	478	23	3,6	55
BLOSSOM ²⁴	4.008	52	35,9	43,8	Placebo	16	4		52
					Lorcaserina 10 mg 2/día	45	18	3,0	57
					Lorcaserina 10 mg 1/día	38	16	1,8	59
BLOOM-DM ²⁵	604	52	36,0	54,2	Placebo	18	4		62
					Lorcaserina 10 mg 2/día	55	18	3,5	79
					Lorcaserina 10 mg 1/día	45	16	3,0	66
EQUIP ²⁶	1.267	56	42,2	42,6	Placebo	17	7		47
					Fen/Top (3,75/23 mg)	45	19	3,5	57
					Fen/Top (15/92 mg)	67	47	9,3	59
CONQUER ²⁷	2.487	56	36,6	51,1	Placebo	21	7		61
					Fen/Top (7,5/46 mg)	62	37	6,6	75
					Fen/Top (15/92 mg)	70	48	8,6	73
SEQUEL ²⁸	676	52 (extensión estudio CONQUER)	36,6	51,1	Placebo	30	12		86
					Fen/Top (7,5/46 mg)	75	50	7,5	82
					Fen/Top (15/92 mg)	79	54	8,7	83
COR-I ²⁹	1.742	56	36,2	44,2	Placebo	16	7		50
					Nal/Bup (16/360 mg)	39	20	3,7	49
					Nal/Bup (32/360 mg)	48	25	4,8	51
COR-BMOD ³⁰	793	56	36,6	45,7	Placebo	43	20		53
					Nal/Bup (32/360 mg)	66	42	4,2	51
COR-II ³¹	1.496	56	36,1	44,3	Placebo	17	6		54
					Nal/Bup (32/360 mg)	51	28	5,2	54
COR-D ³²	505	56	36,4	53,7	Placebo	19	6		59
					Nal/Bup (32/360 mg)	45	19	3,2	52
SCALE-Obesity ³³	3.731	56	–	–	Placebo	27	11		64
					Liraglutida 3,0 mg	63	33	5,4	72
SCALE-Maintenance ³⁴	422	56	35,6	46,2	Placebo	22	6		70
					Liraglutida 3,0 mg	51	26	6,1	75

Fen/Top: combinación de fentermina y topiramato; IMC: índice de masa corporal; Nal/Bup: combinación de naltrexona y bupropión.

Combinación de fentermina/topiramato de liberación extendida

La fentermina es una amina simpaticomimética con un efecto inhibidor del apetito con una acción similar a las anfetaminas¹⁵. El topiramato es un fármaco neuroestabilizador que se viene utilizando desde hace años para el tratamiento de la epilepsia y las migrañas; sin embargo, a dosis más altas de las usadas para el tratamiento de la obesidad³⁷. Su efecto inhibidor del apetito se consigue por la inhibición del efecto orexígeno del glutamato a nivel central³⁸. Con la combinación de ambos fármacos se logra un efecto sinérgico en la pérdida de peso³⁹. El actuar sobre mecanismos diferentes puede tener como ventajas, por una parte, evitar mecanismos compensatorios y, por otra, conseguir un efecto sinérgico con dosis más bajas que permiten a la vez mejorar su perfil de seguridad. Existen 4 presentaciones de la combinación de Fen/Top. 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, pudiéndose aumentar hasta una dosis máxima de 15 mg de fentermina y 92 mg de topiramato.

Los estudios fase III precomercialización fueron el EQUIP y el CONQUER^{26,27}. En ellos se observó una pérdida de peso sustraída a placebo del 6,6% para la dosis de 7,5 mg de fentermina/46 mg de topiramato y de 8,4-8,6% para la dosis máxima de 15 mg de fentermina/92 mg de topiramato (tabla 1). Además, el ensayo SEQUEL, extensión del estudio CONQUER, mostró que las pérdidas de peso conseguidas a un año se mantenían a 2 años²⁸. Se trata de un fármaco con unas tasas de adherencia en los estudios fase III superiores a placebo. Los efectos secundarios más frecuentes son las parestesias, mareos, cefalea, disgeusia, insomnio, estreñimiento y boca seca; son dosis-dependientes y mejoran al año de tratamiento³⁵. Debido al efecto teratogénico del topiramato sobre la hendidura orofacial, la FDA exige una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento y mensualmente mientras se mantenga el tratamiento. Está clasificada por la FDA como una sustancia con grado de control IV y solo está disponible bajo control por el programa *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS).

Combinación de naltrexona/bupropión de liberación sostenida

La naltrexona es un agonista de los receptores opioides, que ha sido utilizado para el tratamiento de la dependencia al alcohol y los opioides^{40,41}. El bupropión es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina con un efecto conocido antitabaco y antidepresivo^{42,43}. La dosis diaria de Nal/Bup es de 8 mg/90 mg 2 veces al día, con un aumento progresivo de la dosis durante 4 semanas. Al igual que con Fen/Top, se ha observado un efecto sinérgico con su combinación y un efecto dosis-dependiente tanto en términos de supresión del apetito como en términos de pérdida de peso⁴⁴.

Los estudios fase III precomercialización fueron los estudios COR-I, COR-BMOD y COR-II (tabla 1)²⁹⁻³¹. Estos se realizaron en sujetos con sobrepeso u obesidad y la pérdida de peso fue un 4-6% mejor que placebo a un año. Por otra parte, el estudio COR-D realizado en sujetos con diabetes

mellitus tipo 2³² mostró que probablemente la pérdida de peso en sujetos diabéticos es ligeramente inferior (3% superior a placebo). Además el tratamiento se asoció con un descenso de la HbA1c de 0,5% respecto a placebo. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, cefalea, mareos, insomnio y vómitos. Aunque estos son leves y en algunos casos transitorios, son causa de abandono de la medicación por algunos pacientes. De hecho, este es el único de los 4 tratamientos con unas tasas de abandono superior a placebo en los estudios fase III (tabla 1). El tratamiento con Nal/Bup se ha relacionado con un aumento de los efectos adversos relacionados con la presión arterial. Así, en el estudio COR-D la tasa de efectos adversos relacionados con la presión arterial fue superior que en el grupo placebo (12% vs. 6,5%)³². Esto fue el principal motivo por el que la FDA declinó su aprobación en 2011. A pesar de ello, los resultados preliminares del estudio de seguridad cardiovascular (estudio Light) hicieron que finalmente se aprobara su comercialización en Estados Unidos⁴⁵. Por esto se requiere una monitorización de la presión arterial con este tratamiento. Por otra parte, no se ha detectado un aumento de efectos adversos neuropsiquiátricos graves, ni tampoco del riesgo de suicidio, que se han descrito para el bupropión cuando se utiliza a dosis más altas para el tratamiento del cese del tabaquismo³⁵.

La liraglutida

La liraglutida es un análogo de GLP-1, una familia de fármacos que se llevan usando desde hace años para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2⁴⁶. Estos fármacos además de mejorar el control glucémico producen pérdidas de peso superiores al resto de terapias para la diabetes⁴⁷. Esto fue el motivo para que se investigara su potencial uso como fármaco de la obesidad a dosis superiores a las usadas para diabetes. Los mecanismos de la pérdida de peso parecen estar relacionados, por una parte, con el enlentecimiento del vaciado gástrico que causa saciedad precoz y, por otra parte, con un efecto anorexígeno sobre el hipotálamo⁴⁸. Este fármaco se administra diariamente por vía subcutánea con un aumento semanal progresivo de la dosis hasta llegar a los 3 mg/día.

Los estudios fase III que demostraron la eficacia de 3 mg de liraglutida en pacientes obesos sin diabetes fueron los estudios SCALE-Obesity y SCALE-Maintenance (tabla 1)^{33,34}. En ellos la pérdida de peso fue un 5,4-6,1% superior a placebo. Además de la pérdida ponderal, la liraglutida se asoció a un mayor descenso de los niveles de HbA1c sin aumento de las hipoglucemias, y a una mejoría de otros parámetros de riesgo cardiovascular como la presión arterial o el perfil lipídico.

La liraglutida es un fármaco bien tolerado. Sus efectos adversos más frecuentes son las náuseas y los vómitos, que suelen ser transitorios y que pueden contribuir a la pérdida de peso⁴⁹. La posible asociación entre los análogos de GLP-1 y el desarrollo de pancreatitis agudas es actualmente no concluyente, como notificaron la FDA y la EMA en 2014⁵⁰. Se desaconseja el uso de análogos de GLP-1 en sujetos con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2, por haberse

Tabla 2 Características de los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad

	Pérdida de peso sustraída a placebo	Efectos secundarios frecuentes ^a	Efectos cardiovasculares	Contraindicaciones	Interacciones	Precio mensual ^b	Precio por cada kg de peso perdido a 1 año ^c
Orlistat	2,9 kg	Heces grasas o aceitosas Urgencia deposicional	Disminución de la progresión de prediabetes a DM2	Síndromes malabsortivos		75 €	310 €
Lorcaserina	3-3,6%	Cefalea	Descenso de 0,5% en la HbA1c en sujetos con DM2	Colelitiasis Embarazo y lactancia Embarazo	ISRS	263 \$	876 \$
Fentermina/ Topiramato	6,6-9,3%	Parestesias Boca seca	Aumento de la frecuencia cardíaca	Valvulopatías Embarazo	IRSN IMAO	239 \$	308 \$
Naltrexona/ Bupropión	3,2-5,2%	Estreñimiento Cefalea Náuseas	Aumento de efectos adversos relacionados con la presión arterial	Enfermedad cardiovascular inestable Glaucoma Hipertiroidismo Embarazo	Aminas simpaticomiméticas IMAO	239 \$	551 \$
		Estreñimiento Cefalea		Epilepsia Hipertensión mal controlada Abstinencia del alcohol o las benzodiacepinas Trastorno bipolar Anorexia nerviosa Insuficiencia renal crónica grave Embarazo		129,5 €	297 €
Liraglutida	4-6,1%	Náuseas	Mejoría del metabolismo de la glucosa, presión arterial y perfil lipídico			1.282 \$	2.522 \$
		Diarreas		Carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 1		283 €	566 €
		Estreñimiento Vómitos Cefalea Infecciones respiratorias altas					

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; IRSN: inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

^a Presentes en > 10% de los sujetos en estudios fase III.

^b Precio mensual en euros (€) en España y en dólares (\$) en Estados Unidos.

^c Se ha calculado para una persona de 100 kg y teniendo en cuenta la pérdida de peso máxima respecto a placebo en estudios fase III.

observado en modelos animales en ratones un aumento de tumores de células C tiroideas⁵¹.

Aunque no existen datos específicos de los posibles beneficios cardiovasculares de la liraglutida 3 mg en sujetos con obesidad, un amplio estudio realizado en diabetes tipo 2 con las dosis utilizadas en esta enfermedad (1,2 mg) ha demostrado una disminución de episodios cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular⁵².

Utilidad en la práctica diaria

Según ficha técnica, el uso de estos fármacos está indicado en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física en personas con obesidad (IMC > 30 kg/m²) o en sujetos con sobrepeso (IMC 27-30 kg/m²) que presenten además enfermedades concomitantes relacionadas con el exceso de peso como, por ejemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión arterial. A partir de aquí, la primera pregunta que nos debemos hacer es en qué momento de la historia natural de la enfermedad vamos a indicar el tratamiento farmacológico. En este sentido, la *Endocrine Society* en colaboración con la *European Society of Endocrinology* y la *Obesity Society* recomiendan el tratamiento farmacológico en aquellos sujetos con historia de incapacidad para perder peso o mantener el peso perdido con el tratamiento convencional, pero nunca como una primera opción terapéutica⁵³.

Otra cuestión a plantearse es cuál de los 5 tratamientos escogeremos. A la hora de hacer comparaciones entre los fármacos tenemos que tener en cuenta varias circunstancias. La primera de todas es que no existen estudios cara a cara entre ellos y las comparaciones en términos de pérdida de peso y tolerabilidad deben hacerse con cautela. Además, los estudios fase III incluyen una intervención dietética intensiva que hace que la pérdida de peso en la práctica clínica sea en general inferior a la observada en estos estudios. Otras circunstancias que tendremos en cuenta son la pérdida de peso deseada, la tolerabilidad, la vía de administración, las comorbilidades del paciente y el coste (tabla 2). El aspecto económico gana cierta relevancia al ser fármacos no financiados por el Sistema Nacional de Salud.

De los 5 fármacos, solo 3 están disponibles actualmente en España, reduciéndose el abanico de opciones. De los no comercializados en nuestro país, la lorcaserina es un fármaco con un buen perfil de tolerabilidad, pero probablemente es de los menos eficaces en pérdida de peso conjuntamente con el orlistat. Por otra parte, Fen/Top es el fármaco con mayor potencial de pérdida de peso y en general bien tolerado. Su principal inconveniente es su teratogenicidad y efecto simpaticomimético que lo hacen desaconsejable en pacientes con enfermedad cardiovascular.

De los fármacos disponibles en España, el orlistat es el más antiguo. Su uso en la práctica clínica se ve limitado sobre todo por su baja tolerancia y eficacia. Los otros 2 fármacos, Nal/Bup y liraglutida, producen pérdidas de peso similares entre ellos. La liraglutida presenta una buena tolerabilidad y además puede tener efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular que lo podrían hacer preferible en sujetos con prediabetes, hipertensión o hipercolesterolemia. En cambio, Nal/Bup es peor tolerado y debe

usarse con precaución en sujetos con hipertensión. Los principales inconvenientes de la liraglutida son que requiere una administración subcutánea y su mayor coste.

La última pregunta que nos podemos hacer es cómo usar estos fármacos. Se recomienda monitorizar el peso y los efectos adversos mensualmente durante los primeros 3 meses y posteriormente cada 3 meses. Su uso se debe interrumpir cuando no se consigue superar el 5% de pérdida de peso durante los 3 primeros meses o si existe intolerancia⁵³.

Futuro en el tratamiento farmacológico de la obesidad

La epidemia de la obesidad hace que sea muy atractivo para las compañías farmacéuticas investigar sobre nuevas dianas en el tratamiento de la obesidad. Una estrategia atractiva podría ser la de combinar, por su diferente mecanismo de acción, la liraglutida con alguno de los 3 fármacos que actúan a nivel central. Otra diana interesante son fármacos que puedan actuar aumentando el gasto energético. El mirabegón es un agonista beta 3 que se testó como fármaco para tratar la vejiga hiperactiva. Este fármaco es capaz de activar la termogénesis en tejido adiposo marrón, aumentando el gasto energético en 40 cal/día⁵⁴. El beloranib es un inhibidor de la metionina aminopeptidasa II que reduce la síntesis hepática de ácidos grasos y estimula su degradación. Es una medicación inyectada, actualmente en investigación en sujetos con síndrome de Prader-Willi, en los que produce pérdidas de peso de 1 kg a la semana⁵⁵. Por último, otra potencial diana terapéutica son los fármacos que actúan sobre otras hormonas gastrointestinales, como podrían ser los análogos de GIP, el PYY o inhibidores de la ghrelina.

Conclusiones

Actualmente se dispone en España de 3 fármacos indicados para el tratamiento de la obesidad. Al orlistat se han unido la combinación de naltrexona con bupropión y la liraglutida. La reciente aprobación de estos nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento de la obesidad ha aumentado las opciones en el manejo de esta enfermedad. Estos están indicados como segunda línea de tratamiento en aquellos sujetos con sobrepeso u obesidad en quienes ha fracasado el tratamiento convencional. La elección del tratamiento se debe basar en factores como las comorbilidades asociadas, el perfil de tolerabilidad y el coste.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Todos los autores han colaborado en la redacción de esta revisión y han aprobado la versión final a publicar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan M, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557–67, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5).
2. Must A, Spadano J, Coakley E, Field A, Colditz G, Dietz W. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282:1523–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.16.1523>.
3. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA*. 1999;282:1530–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.16.1530>.
4. Nguyen NT, Nguyen XM, Wooldridge JB, Slone JA, Lane JS. Association of obesity with risk of coronary heart disease: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6:465–9.
5. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, Clark JM, Delahanty LM, Hill JO, et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD Study: Factors associated with long-term success. *Obesity*. 2011;19:1987–98, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.230>.
6. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–93, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035622>.
7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724–37, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>.
8. Wolfe BM, Belle SH. Long-term risks and benefits of bariatric surgery. *JAMA*. 2014;312:1792, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.12966>.
9. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1992;55 2 Suppl:615S–9S.
10. Ueno H, Nakazato M. Mechanistic relationship between the vagal afferent pathway, central nervous system and peripheral organs in appetite regulation. *J Diabetes Investig*. 2016;7:812–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12492>.
11. Bauer PV, Hamr SC, Duca FA. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:737–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-015-2083-z>.
12. Busiello RA, Savarese S, Lombardi A. Mitochondrial uncoupling proteins and energy metabolism. *Front Physiol*. 2015;6, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2015.00036>.
13. Bellido Guerrero D, editor. *Sobrepeso y obesidad. España: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO); 2015.*
14. Colman E. Dinitrophenol and obesity: An early twentieth-century regulatory dilemma. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;48:115–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2007.03.006>.
15. Colman E. Anorectics on trial: A half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med*. 2005;143:380–5.
16. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997;337:581–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199708283370901>.
17. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:1194–9, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39385.413113.25>.
18. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905–17, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003114>.
19. Topol EJ, Bousser M-G, Fox KAA, Creager MA, Despres J-P, Easton JD, et al. Rimobant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:517–23, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60935-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60935-X).
20. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:1437–46, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802475>.
21. 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;27:155–61.
22. Bays HE. Lorcaserin and adiposopathy: 5-HT2c agonism as a treatment for 'sick fat' and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:1429–45, <http://dx.doi.org/10.1586/erc.09.123>.
23. 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;363:245–56, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909809>.
24. 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;96:3067–77, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011.1256>.
25. 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*. 2012;20:1426–36, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2012.66>.
26. Allison DB, Gadde KM, Garvey W, Peterson CA, Schwiens ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: A randomized controlled trial (EQUIP). *Obes (Silver Spring)*. 2012;20:330–42, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.330>.
27. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiens ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:1341–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60205-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60205-5).
28. 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;95:297–308, <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.024927>.
29. 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-I): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:595–605, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60888-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4).
30. 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, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.147>.
 31. 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, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20309>.
 32. 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 type2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:9–4022, <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0234>.
 33. 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;373:11–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>.
 34. 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*. 2013;37:51–1443, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.120>.
 35. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments: Focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18:558–70, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12657>.
 36. Weissman NJ, Sanchez M, Koch GG, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:560–7, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000128>.
 37. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-012-0977-1>.
 38. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.05.014>.
 39. 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*. 2013;21:2163–71, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20584>.
 40. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*. 2014;84:1–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2014.04.004>.
 41. Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med*. 2008;359:21–715, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct0801733>.
 42. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: Pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:65–1249, <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.6.9.1249>.
 43. Gadde KM, Xiong GL. Bupropion for weight reduction. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:17–24, <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.7.1.17>.
 44. 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*. 2009;17:9–30, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.461>.
 45. Orexigen Therapeutics, Inc. Press Release [consultado 6 Mar 2017]. Disponible en: <http://ir.orexigen.com/phoenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle&ID=1888545>
 46. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:9–262, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2009.48>.
 47. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7771>, d7771.
 48. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006;444:9–854, <http://dx.doi.org/10.1038/nature05484>.
 49. Lean MEJ, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes*. 2014;38:97–689, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.149>.
 50. 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;370:7–794, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1314078>.
 51. Rosol TJ. On-target effects of GLP-1 receptor agonists on thyroid C-cells in rats and mice. *Toxicol Pathol*. 2013;41:9–303, <http://dx.doi.org/10.1177/0192623312472402>.
 52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:22–311, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 53. Apovian CM., Aronne LJ., Bessesen DH., McDonnell ME., Murad MH., Pagotto U., et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Summary of Recommendations. *Mayo Clin Alma Mater Univ Bol (UP)*, S Orsola-Malpighi Hosp Endocrinol Unit Penningt Biomed Res Cent (DHR), Bat Rouge Louisiana Geisinger Heal Care Syst Clin Endocrinol Metab. 1006; 55905(100):17822–342, doi: 10.1210/jc.2014-3415.
 54. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elia E, Kessler SH, Kahn PA, et al. Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab*. 2015;21:8–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.009>.
 55. Miller J, Strong T, Heinemann J. Medication trials for hyperphagia and food-related behaviors in Prader-Willi syndrome. *Diseases*. 2015;3:78–85, <http://dx.doi.org/10.3390/diseases3020078>.