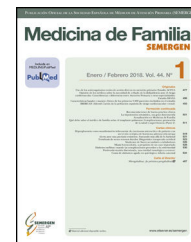




# Medicina de Familia SEMERGEN

[www.elsevier.es/semergen](http://www.elsevier.es/semergen)



## REVISIÓN

# Tratamiento farmacológico de la obesidad para médicos de Atención Primaria



M.A. Rubio Herrera<sup>a</sup>, J.M. Fernández-García<sup>b,\*</sup>, R. Corio Andújar<sup>c</sup>, C. Santos Altozano<sup>d</sup> y J.J. Urieta Carpi<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IDISSC), Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Salud de Valga, Valga, Pontevedra, España

<sup>c</sup> Centro de Salud Martí Juliá, Cornellá de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Centro de Salud Suerte de Saavedra, Badajoz, España

<sup>e</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Comarcal de Inca, Inca, Palma de Mallorca, España

Recibido el 2 de enero de 2019; aceptado el 7 de abril de 2019

Disponible en Internet el 23 de julio de 2019

## PALABRAS CLAVE

Obesidad;  
Sobrepeso;  
Orlistat;  
Bupropión/naltrexona;  
Liraglutida

## KEYWORDS

Obesity;  
Overweight;  
Orlistat;  
Bupropion/naltrexone;  
Liraglutide

**Resumen** La obesidad es una enfermedad de alta prevalencia en las consultas de Atención Primaria. Se asocia a comorbilidades mayores (dislipidemia, diabetes, hipertensión) que aumentan la morbilidad, el gasto sanitario y disminuye la calidad de vida de los pacientes. Los cambios en el estilo de vida siguen siendo los pilares del tratamiento del exceso de peso. Debemos plantearnos tratamiento farmacológico cuando hay dificultades para alcanzar objetivos de pérdida de peso. En este artículo revisamos los fármacos autorizados actualmente para el tratamiento de la obesidad y del sobrepeso con comorbilidades mayores.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Pharmacological treatment of obesity for Primary Care physicians

**Abstract** Obesity is a disease of high prevalence in Primary Care clinics. It is associated with major comorbidities (dyslipidaemia, diabetes, hypertension) that increase morbidity and mortality, health expenditure, and reduces the quality of life of patients. Changes in lifestyle are still the pillars of the treatment of excess weight. Pharmacological treatment should be considered

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jfergar7@semergen.es](mailto:jfergar7@semergen.es) (J.M. Fernández-García).

when there are difficulties in achieving weight loss goals. In this article, a review is presented on the currently authorised drugs for the treatment of obesity and overweight with major comorbidities.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El exceso de peso constituye para la sociedad actual un importante reto de Salud Pública a nivel mundial y nacional. Su incremento exponencial en los últimos 30 años, íntimamente ligado a un estilo de vida inadecuado, ha supuesto una mayor incidencia y prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y del cáncer.

Está bien documentada la obesidad como enfermedad crónica responsable de morbilidad y discapacidad, generando además una baja calidad de vida percibida y un incremento en el gasto sanitario<sup>1</sup>. Los programas de intervención intensiva sobre el estilo de vida con dieta mediterránea, como la propuesta en el reciente estudio Predimed-Plus en una cohorte de 6.874 adultos con sobrepeso y obesidad con seguimiento de 6 años, demuestran que ya se obtienen beneficios cardiovasculares de forma precoz tras los primeros 12 meses de seguimiento<sup>2</sup>.

La prevalencia de obesidad general y abdominal en España son altas según los resultados del estudio ENPE realizado en población adulta española. Los resultados indican que el 39,3% de la población presenta sobrepeso, mientras que la obesidad general es del 21,6% (22,8% en varones y 20,5% en mujeres). Si tenemos en cuenta la obesidad abdominal la prevalencia es del 33,4% (23,3% en varones y 43,3% en mujeres) con un aumento en relación con la edad<sup>3</sup>.

El pilar fundamental en el abordaje de la obesidad en Atención Primaria es la modificación de los estilos de vida poco saludables, asociados a una dieta inadecuada y al escaso tiempo dedicado a la actividad física. Este cambio en dieta y ejercicio mediante iniciativas tanto individuales como grupales es el primer planteamiento que el médico de familia debe proponer e insistir tanto en la prevención como en el tratamiento de la obesidad a cualquier edad. En 2007 se elaboró un consenso entre diferentes sociedades científicas (SEMERGEN, SEEDO y SEEN), donde se plasmaron las estrategias de prevención y tratamiento del exceso de peso en Atención Primaria<sup>4</sup>. Los objetivos básicos de reducción del peso se centraron entonces, al igual que ahora, en alcanzar al menos una disminución del 5 al 10% del peso corporal por su impacto notable en la mejoría de las comorbilidades asociadas.

La pérdida de peso requiere que el sujeto responda bien a la restricción calórica y al incremento del gasto energético que se le propone. Sin embargo, si las condiciones ambientales son obesogénicas y se ponen en marcha los sistemas biológicos internos cuando un individuo comienza a realizar una dieta hipocalórica, las expectativas de adherencia a

los planes de alimentación y ejercicio previstos se atenúan con el paso del tiempo. En este contexto, los tratamientos farmacológicos facilitan el mantenimiento del peso a largo plazo<sup>5</sup>.

Algunos aspectos de interés para los clínicos que emplean fármacos para la obesidad son conocer:

### ¿Qué factores predicen la pérdida de peso con los fármacos antiobesidad?

Normalmente la pérdida  $\geq 5\%$  de peso a las 12-16 semanas de tratamiento predice el éxito de la pérdida de peso a más de un año de tratamiento. De hecho, si un paciente no ha alcanzado esa cuota de pérdida ponderal y/o aparecen efectos secundarios no deseables en este periodo de tiempo se recomienda suspender la medicación<sup>6</sup>.

### ¿Qué sucede si se suspende la medicación?

La tasa de adherencia a los fármacos antiobesidad a largo plazo disminuye de manera significativa. En estudios de vida real, a los 6 meses de tratamiento, el 41,8% de los pacientes permanecen en tratamiento con liraglutida 3 mg, pero solo el 18,1% de los que comenzaron tratamiento con la asociación de bupropión/naltrexona mantienen este mismo tratamiento de manera prolongada<sup>7</sup>. La razón fundamental, más allá de posibles efectos secundarios, son los elevados costes que suponen el tratamiento sin reembolso. Al suspender la medicación, y como sucedería con cualquier otro tratamiento para enfermedades crónicas que se retire, el peso tiende a recuperarse de manera progresiva a las pocas semanas.

### ¿Qué pacientes son candidatos a recibir un tratamiento farmacológico para la obesidad?

Las agencias reguladoras FDA y EMA, así como las indicaciones de las correspondientes fichas técnicas de los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad, establecen su indicación para los individuos con obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) o con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) en presencia de al menos una comorbilidad mayor<sup>8,9</sup>. A pesar de estas amplias indicaciones, menos del 3% de los pacientes con estas características reciben este tratamiento. Las razones para esta baja tasa de prescripción se relacionan con la falta de formación en obesidad en los profesionales de la sanidad, la limitada información acerca de los

mecanismos de acción, efectividad y seguridad de los fármacos o la ausencia de reembolso por parte de los sistemas sanitarios públicos<sup>5</sup>. La sospecha sobre seguridad planea sobre los fármacos antiobesidad debido al efecto legado que supuso la retirada de este grupo terapéutico en años recientes: fenfluramina y dexfenfluramina (1997), rimona-bant (2009) y sibutramina (2010). No obstante, desde 2012 se han aprobado 4 nuevos fármacos con un buen perfil de seguridad que permite disponer de mayores opciones terapéuticas para las personas con obesidad.

La tipología de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico incluye a aquellos que tienen dificultades para mantener una intervención del estilo de vida o que han realizado numerosos intentos de pérdida de peso sin éxito; pacientes que no llegan a alcanzar una pérdida de peso suficiente a pesar de realizar correctamente la intervención del estilo de vida o bien las personas incapaces de realizar estas modificaciones conductuales por dificultades relacionadas con enfermedades crónicas<sup>5</sup>. Los pacientes que tienen sensación de hambre y algunas conductas ligadas con los picoteos y compulsiones no encuadradas en definiciones psiquiátricas de trastornos del comportamiento alimentario (trastorno por atracón, bulimia) pueden beneficiarse igualmente del tratamiento farmacológico.

## ¿Qué fármacos se pueden utilizar en el tratamiento de la obesidad?

Clásicamente los fármacos indicados para el tratamiento de la obesidad tienen un mecanismo de acción central, actuando en centros hipotalámicos relacionados con el apetito (acción anorexígena) o bien con acciones periféricas, retrasando el vaciamiento gástrico o interfiriendo en la absorción de las grasas. A continuación, revisaremos cada uno de los fármacos aprobados y comercializados en Europa y/o EE. UU.:

### Orlistat

Aprobado en 1998 tanto en EE. UU. como en Europa. Se trata de un derivado sintético de la lipostatina, procedente del hongo *Streptomyces toxytricini*. Orlistat es un inhibidor de las lipasas gástricas y pancreáticas que impide la hidrólisis de las grasas a nivel gastrointestinal en una proporción del 30%. El primer estudio multicéntrico demostró una diferencia de pérdida de peso respecto a placebo del 4,1%<sup>10</sup> (tabla 1). En un metaanálisis de 31 estudios, el tratamiento con orlistat, 120 mg 3 veces/día, produce una pérdida de peso en una proporción de 2,9 kg superior al placebo, contribuyendo a disminuir las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad<sup>11</sup>. El estudio XENDOS (*Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects*), realizado durante 4 años, ratificó una disminución del 37% en la progresión a diabetes tipo 2 en los pacientes con prediabetes que se encontraban en el brazo de tratamiento activo<sup>12</sup>. Orlistat puede ser útil en pacientes con prediabetes y/o dislipidemia que no toleren los fármacos de acción central o que tengan estreñimiento crónico. También está aprobado para su empleo en adolescentes con obesidad<sup>13</sup>.

Debido a que carece de efecto sistémico sus efectos secundarios guardan relación con su mecanismo de acción:

**Tabla 1** Ensayos clínicos de fármacos para el tratamiento de la obesidad a 52 semanas (intención de tratar)

|                          | Orlistat                                                |                         | Bupropión-naltrexona |                      |                        | Liraglutida 3 mg                         |                                                |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                          | European Multicentre Orlistat Study Group <sup>10</sup> | XENDOS <sup>12, a</sup> | COR-I <sup>14</sup>  | COR-II <sup>15</sup> | COR-BMOD <sup>16</sup> | SCALE obesidad/prediabetes <sup>17</sup> | SCALE <sup>18</sup> mantenimiento <sup>b</sup> |
| N.º participantes        | 743                                                     | 3.305                   | 1.742                | 1.496                | 793                    | 422                                      | 422                                            |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 28-47                                                   | ≥ 30                    | 30-45                | 30-45                | 30-45                  | ≥ 27                                     | ≥ 27                                           |
| Edad (años)              | ≥ 18                                                    | 30-60                   | 18-65                | 18-65                | 18-65                  | ≥ 18                                     | ≥ 18                                           |
| %PP vs. pbo.             | 10,2 vs. 6,1                                            | 9,6 vs. 5,6             | 6,1 vs. 1,3          | 6,4 vs. 1,2          | 9,3 vs. 5,1            | 8,0 vs. 2,6                              | 6,2 vs. 0,2                                    |
| Dif. %PP vs. pbo.        | 4,1                                                     | 4,2                     | 4,8                  | 4,6                  | 4,2                    | 5,4                                      | 6,1                                            |
| ≥ 5% PP vs. pbo.         | 68,5 vs. 49,2                                           | 72,8 vs. 45,1           | 48 vs. 16            | 50,5 vs. 17,1        | 66,4 vs. 42,5          | 63,2 vs. 27,1                            | 50,5 vs. 21,8                                  |
| Tasa adherencia          | 76,5                                                    | 90,6                    | 50                   | 54                   | 57,9                   | 71,9                                     | 75                                             |

%PP: porcentaje de peso perdido; BMOD: behavior modification; COR: Contrave Obesity Research; IMC: índice de masa corporal; pbo: placebo; XENDOS: *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study*.

<sup>a</sup> A los 4 años del estudio la tasa de participación fue del 52% para orlistat vs. 34% para placebo, siendo la pérdida de peso del 3,3% vs. 1,3%, respectivamente.

<sup>b</sup> SCALE mantenimiento: todos los pacientes habían perdido un promedio de un 6% del peso corporal antes de la aleatorización del estudio. El 81,4% del grupo liraglutida y el 48,9% del grupo placebo mantuvieron la pérdida de peso tras el tratamiento activo.

flatulencia, aumento de deposiciones, heces grasientas, manchas oleosas, etc., presentes en el 15-20% de los pacientes, aunque no suele ser motivo habitual de abandono del tratamiento.

### Contraindicaciones y precauciones

Embarazo y lactancia, síndrome de malabsorción intestinal, colestasis y nefrolitiasis por oxalatos. Hay que prestar especial atención a la presencia de coleditiasis, hepatopatía, la posibilidad de malabsorción de vitaminas liposolubles y la interferencia en la absorción de levotiroxina, warfarina, amiodarona, antiepilépticos y ciclosporina, debiendo tomarse con un intervalo de al menos 4 h con la toma de orlistat<sup>19</sup>.

### Combinación bupropión-naltrexona

Aprobada su comercialización en Europa en 2015, bupropión es un inhibidor de la recaptación de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina implicados en la regulación del apetito (acción anorexígena) y en los circuitos de recompensa hedónica (comida, alcohol, drogas...). Había sido aprobado previamente para la deshabituación tabáquica y como antidepresivo. Pero, como su acción inhibitoria del apetito es transitoria debido a un mecanismo de autorregulación mediado por una endorfina, la asociación con naltrexona permite bloquear este opioide y mantener así la acción anorexígena del bupropión de manera prolongada.

La administración combinada de bupropión SR (*sustained release*) (360 mg) y naltrexona SR (32 mg) [BN], que se analizó en los estudios COR (*Contrave Obesity Research*), consigue promedios de pérdida de peso del 5,0-6,4% para BN versus 1,2-1,8% con placebo<sup>14,15</sup>, alcanzando una pérdida del 9,2% de peso cuando se combina con tratamiento intensivo del estilo de vida<sup>16</sup> (tabla 1). Aproximadamente un 50% de los pacientes perdieron  $\geq 5\%$  del peso inicial frente a un 17% del grupo placebo, aunque la tasa de abandonos promedio fue del 49,1%<sup>20</sup>. El tratamiento con BN disminuye la glucemia, la insulina, el índice HOMA, y mantiene un perfil lipídico favorable; sin embargo, la disminución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca fue menor que con placebo, por lo que la FDA recomendó un estudio de seguridad cardiovascular (estudio LIGHT) que se interrumpió por revelar la casa comercial resultados favorables al fármaco cuando se llevaba el 25% del estudio realizado<sup>21</sup>.

BN produce algunos efectos gastrointestinales leves-moderados (náuseas, vómitos, sequedad de boca y estreñimiento) que suelen reducirse tras varias semanas de tratamiento. Para minimizar los síntomas se recomienda una titulación progresiva del tratamiento (desde 1 a 4 comp/día) a lo largo de 4 semanas, siendo la última toma por la tarde para evitar insomnio.

BN está indicado en sujetos con tendencia al pánico o atracones, que suele coincidir con bajo estado de ánimo y predisposición a la depresión. BN está contraindicado en embarazadas y lactantes, en pacientes con HTA descontrolada, en trastornos del comportamiento alimentario (anorexia nerviosa y bulimia), en la depresión grave, en pacientes en tratamiento con IMAO, y en los que están en fase de retirada brusca de alcohol o en tratamiento con morfínicos<sup>22</sup>. Debe prestarse especial atención

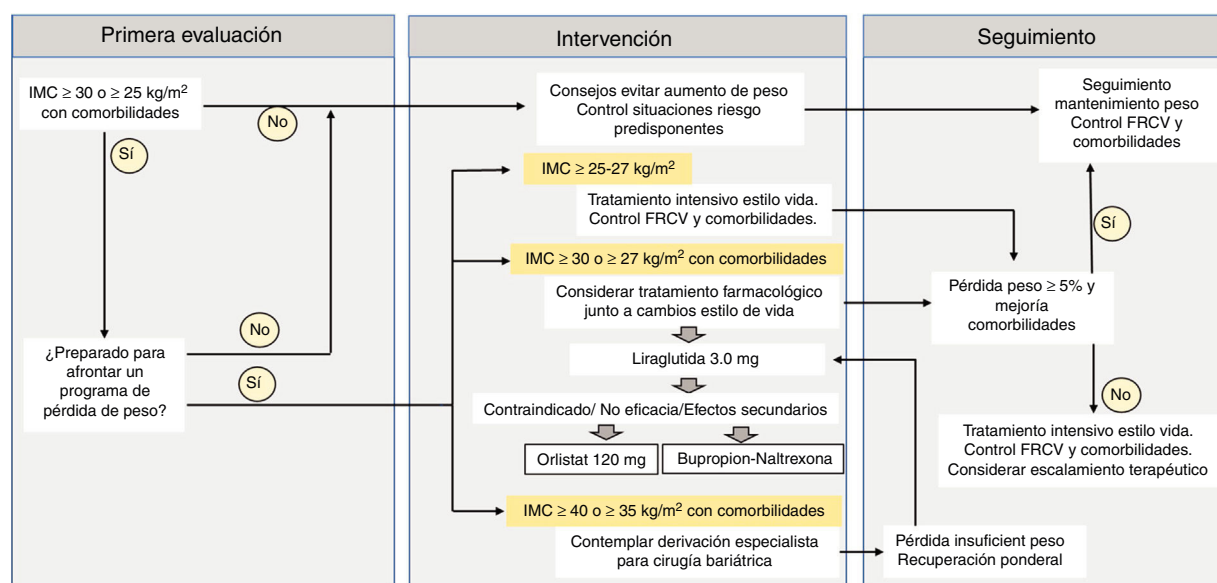
a la presencia de arritmia cardíaca, glaucoma de ángulo estrecho, migrañas persistentes, crisis de ansiedad generalizada, trastorno bipolar y alteraciones hepáticas o renales. Puede también interferir con las concentraciones de otros fármacos metabolizados por el citocromo CYP2D6: metoprolol, propafenona, fleicanida, ticlopidina, clopidogrel, venlafaxina, tricíclicos, carbamacepina, fenitoína, antirretrovirales, ciclofosfamida, tamoxifeno, etc.

### Liraglutida 3,0 mg

Liraglutida es un análogo de la incretina GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) que se libera en las células L intestinales tras la ingesta de alimentos. Su acción incretínica es la más conocida, siendo un fármaco de uso habitual en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (a dosis de 1,2 a 1,8 mg/día, por vía subcutánea).

Liraglutida ejerce una acción anorexígena, a nivel hipotalámico, actuando sobre las vías de las melanocortinas (pro-opio-melanocortina), e inhibiendo las neuronas orexígenas (neuropéptido Y). Al mismo tiempo produce un enlentecimiento moderado del vaciamiento gástrico que contribuye a implementar la sensación de plenitud y saciedad tras la ingesta<sup>23</sup>. Los estudios de escalamiento de dosis señalan que la máxima efectividad de liraglutida se produce con dosis superiores (3,0 mg) a las empleadas en la diabetes mellitus tipo 2, consiguiendo pérdidas de peso del 9,2% vs 3,1% con placebo<sup>24</sup>. Es la dosis de liraglutida 3,0 mg la que está comercializada para el tratamiento de la obesidad desde 2015 tanto en EE.UU. como en Europa.

Entre los 4 estudios SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence*), el realizado en obesidad con/sin prediabetes es el más importante por el número de sujetos participantes (3.731 pacientes), donde se objetivó que la pérdida de peso de ambos grupos al cabo de 56 semanas fue del 8% (2,6% con placebo)<sup>17</sup> (tabla 1). Además, liraglutida 3,0 mg redujo en 8 veces la posibilidad de que el paciente con prediabetes evolucionara a diabetes (OR 8,1 [IC 95%: 2,6 a 25,3]). Un 63% de los pacientes consiguieron perder  $\geq 5\%$  del peso inicial, siendo baja la tasa de abandonos (24,3%)<sup>20</sup>. La extensión del estudio a 3 años en los sujetos con prediabetes demuestra una acción mantenida en la pérdida de peso, en la prevención de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 y de seguridad cardiovascular, neuropsiquiátrica o cáncer<sup>25</sup>. La mayor pérdida de peso se produce en las primeras 16 semanas de tratamiento, por lo que los individuos que alcanzan la dosis diaria de 3,0 mg y hayan perdido  $\geq 5\%$  del peso inicial en este periodo se identifican como «respondedores tempranos». Un 77,3% de los participantes se incluyen en esta categoría, perdiendo un promedio del 10,8% del peso a las 56 semanas de tratamiento (un 84% y 50% de los pacientes respondedores tempranos perdieron  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  del peso inicial, respectivamente)<sup>26</sup>. Cuando liraglutida se combina con un tratamiento intensivo de cambios en el estilo de vida, las pérdidas de peso alcanzadas son mayores, como promedio del  $11,8 \pm 1,3\%$ <sup>27</sup>. Un aspecto interesante en las estrategias del tratamiento de la obesidad es que en aquellos pacientes que ya han perdido peso con un tratamiento intensivo de estilo de vida, la asociación con liraglutida 3,0 mg durante la fase de mantenimiento del peso



**Figura 1** Estrategia del tratamiento de la obesidad (modificado de Bray et al.<sup>22</sup>). Algoritmo de tratamiento farmacológico, adaptado del consenso ibérico para el estudio de la obesidad de España y Portugal<sup>28</sup>. FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal.

perdido es capaz de duplicar la pérdida ponderal durante los meses subsiguientes<sup>18</sup>.

Liraglutida se ha empleado con éxito en diferentes situaciones clínicas con sobrepeso u obesidad donde hasta ahora no se disponía de alternativas farmacológicas claras para combatir el exceso de peso: síndrome de ovarios poliquísticos<sup>29</sup>, pacientes psiquiátricos en tratamiento con olanzapina<sup>30</sup>, insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección<sup>31</sup> o en casos de obesidad monogénica como el síndrome de Prader-Willi y en los portadores de mutaciones del gen de melanocortina MCR4<sup>32</sup>.

Liraglutida 3,0 mg mejora varios parámetros cardiovasculares (presión arterial, dislipidemia aterogénica, proteína C reactiva, adiponectina, glucemia, resistencia a la insulina...), que se traducen en una tendencia a menor riesgo cardiovascular<sup>33</sup>, siguiendo la estela de los resultados beneficiosos del estudio LEADER<sup>34</sup>.

Los efectos secundarios más comunes de liraglutida (náuseas, vómitos, estreñimiento o diarreas) son bien conocidos, de carácter leve-moderado y transitorios al cabo de pocas semanas de tratamiento. Por este motivo, liraglutida se administra de forma progresiva, comenzando con una dosis de 0,6 mg/día, por vía subcutánea, e incrementándose cada semana en 0,6 mg/día hasta llegar a la dosis máxima efectiva de 3,0 mg/día.

Liraglutida 3,0 mg no se recomienda en pacientes con neoplasia endocrina múltiple (MEN-2), antecedentes de carcinoma medular de tiroides, en enfermedad renal o hepática avanzadas, en embarazadas y lactantes. Tampoco hay experiencia en adolescentes (< 18 años) o mayores de 75 años. Se debe emplear con precaución en casos con antecedentes de coleditiasis, pancreatitis, gastroparesia o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>13</sup>.

La experiencia clínica demostrada durante años, la seguridad de su empleo en diferentes situaciones clínicas de obesidad, el bajo potencial de interferencia con otros

fármacos, y la posibilidad de generar beneficios que van más allá de la pérdida de peso, ubicaría a liraglutida 3,0 mg como fármaco de primera elección en el tratamiento de la obesidad. Tal y como se ha reflejado en el reciente consenso ibérico de las Sociedades para el estudio de la obesidad en España (SEEDO) y Portugal (SPEO)<sup>28</sup>, en caso de contraindicación, intolerancia o ausencia de efecto a medio plazo con liraglutida 3,0 mg, podrían emplearse otros fármacos (BN y orlistat) en un segundo escalón terapéutico (fig. 1).

### Otros fármacos: lorcaserina y fentermina-topiramato

En EE.UU. se aprobaron sucesivamente en 2012 lorcaserina y la combinación de fentermina-topiramato, pero no han conseguido su aprobación en Europa hasta la fecha. Lorcaserina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina a nivel del receptor 5HT<sub>2c</sub>, evitando posibles acciones sobre las válvulas cardíacas como sucedió con la dexfenfluramina. Lorcaserina ejerce por tanto una acción anorexígena actuando sobre las neuronas de las vías melanocortinas. La reducción de peso es muy moderada; a dosis de 10 mg 2 veces al día, muestra una diferencia del 3,6% de peso respecto a placebo<sup>35,36</sup>. Recientemente se ha publicado el estudio de seguridad CAMELLIA-TIMI-61 que demuestra la no inferioridad respecto a placebo en eventos cardiovasculares (hazard ratio: 0,97; IC 95%: 0,87 a 1,07; p=0,55)<sup>37</sup>.

La combinación de fentermina-topiramato es una asociación de un fármaco empleado para el tratamiento de la obesidad desde 1955 (fentermina) junto con el antiepiléptico topiramato que ejerce una acción anorexígena al actuar sobre los receptores del GABA y del glutamato. Se presenta en 4 modalidades de dosis (desde 3,75/23 mg hasta 15/92 mg de fentermina/topiramato), alcanzando una pérdida de peso en dosis altas de hasta un 9,3% superior a placebo<sup>38-40</sup>.



## ¿Hacia dónde se dirige el futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad?

La investigación en posibles dianas del tratamiento de la obesidad se centra en nuevas moléculas más potentes, como la semaglutida<sup>41</sup>, o bien en los tratamientos combinados que puedan interactuar en diferentes centros de control del apetito y saciedad, pero sobre todo buscando mecanismos que contribuyan a mejorar comorbilidades asociadas a la obesidad (diabetes, esteatohepatitis no alcohólica, miocardiopatía...), sin incrementar el riesgo cardiovascular o renal de los pacientes. Combinaciones duales o triagonistas de GLP1 con agonistas del receptor de glucagón, GLP o péptido YY, se encuentran ya en estudios clínicos en fase II-III<sup>42,43</sup>.

## Financiación

No existe fuente de financiación en este artículo. La elaboración parte de la inquietud de los autores tras una reunión científica.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Gordon-Larsen P, Heymsfield SB. Obesity as a disease, not a behavior. *Circulation*. 2018;137:1543–5.
- Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al., PREDIMED-Plus investigators. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: one-year results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019;42:777–88.
- Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:579–87.
- Corio R, Cortés P, Gadea P, Gutiérrez R, Díaz ML, Matilla C, et al. Estrategia SEMERGEN, SEEDO y SEEN para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en Atención Primaria. *Semerger*. 2007;33:463–5.
- Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity: lifestyle management and pharmacotherapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61:246–52.
- Wilding JPH. Beyond lifestyle interventions: exploring the potential of anti-obesity medications in the UK. *Clin Obes*. 2018;8:211–25.
- Ganguly R, Tian Y, Kong SX, Hersloev M, Hobbs T, Smolarz BG, et al. Persistence of newer anti-obesity medications in a real-world setting. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:348–56.
- US Food and Drug Administration (FDA). FDA drugs [consultado 18 Feb 2019]. Disponible en [www.fda.gov/Drugs/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/default.htm)
- European Medicines Agency [consultado 18 Feb 2019]. Disponible en [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)
- Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al., European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*. 1998;352:167–72.
- 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.
- 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.
- Srivastava G, Apovian CM. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:12–24.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Gutta-daira M, Erikson J, et al., for the COR-I Study Group. 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.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al., COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:935–43.
- 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;19:110–20.
- 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.
- 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;37:1443–51.
- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl. 3:1–203.
- Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39:79–132.
- Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, 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;315:990–1004.
- Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315:2424–34.
- Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, et al. Effects of liraglutide on weight, satiety, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:890–9.
- Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, 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.
- Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389:1399–409.
- Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, Greenway F, Lau CW, Claudius D, et al. Early weight loss with liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:2278–88.
- Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive behavioral therapy for obesity

- combined with liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. *Obesity* (Silver Spring). 2019;27:75–86.
28. Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones F. Consenso ibérico sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en el paciente adulto: Posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SEEDO-SPEO) 2018. *Bariatr Metab Iberoam*. 2018;8:2325–43.
29. Wang FF, Wu Y, Zhu YH, Ding T, Batterham RL, Qu F, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2018;19:1424–45.
30. Svensson CK, Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, et al. One-year follow-up on liraglutide treatment for prediabetes and overweight/obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139:26–36.
31. Sharma A, Ambrosy AP, DeVore AD, Margulies KB, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Liraglutide and weight loss among patients with advanced heart failure and a reduced ejection fraction: insights from the FIGHT trial. *ESC Heart Fail*. 2018;5:1035–43.
32. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, Hansen EL, Hollensted M, Madsbad S, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab*. 2018;28:23–32.e3.
33. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:734–9.
34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
35. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al., Behavioral modification and Lorcaserin for overweight and obesity management (BLOOM) study group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363:245–56.
36. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al., BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3067–77.
37. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Im K, et al., CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med*. 2018;379:1107–17.
38. 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.
39. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiens ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* (Silver Spring). 2012;20:330–42.
40. 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.
41. O’Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:637–49.
42. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2180–93.
43. Capozzi ME, DiMarchi RD, Tschöp MH, Finan B, Campbell JE. Targeting the incretin/glucagon system with triagonists to treat diabetes. *Endocr Rev*. 2018;39:719–38.