



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO**

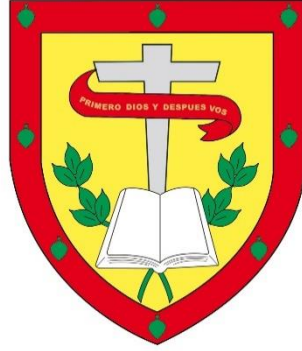
**AUTOR: JAIME EDUARDO JERVES TOGRA**

**DIRECTORA: DRA SUSANA PEÑA CORDERO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JAIME EDUARDO JERVES TOGRA**

**DIRECTORA: DRA SUSANA PEÑA CORDERO**

**CUENCA - ECUADOR**

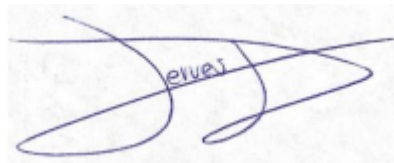
**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**JAIME EDUARDO JERVES TOGRA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105012991**. Declaro ser el autor de la obra: **“MANEJO FARMACOLOGICO DE LA OBESIDAD”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **16 de abril de 2021**



F: .....  
**JAIME EDUARDO JERVES TOGRA**  
C.I. **0105012991**

## RESUMEN

**Introducción:** La obesidad es una enfermedad crónica, que se caracteriza por el incremento de la grasa corporal, la cual se relaciona con factores de riesgo que elevan su prevalencia. El uso de fármacos, ayuda a una pérdida de peso prolongada y con más altas tasas de efectividad.

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliografía a partir de 20 artículos científicos, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, correspondiente a los últimos 5 años de publicación en idioma inglés, tomados del buscador científico PubMed.

**Resultados:** El 90% de los artículos, corresponden a una calidad perteneciente al cuartil 1 según SJR, de estos 11 fueron ensayos aleatorizados, 3 revisiones sistemáticas, 3 estudios retrospectivos y 3 prospectivos. De todos estos 18 estudios realizados en monoterapia y 2 en terapia combinada con otro fármaco, además en todas las revisiones, el período de seguimiento osciló entre 3 y 50 meses. Las muestras fueron variadas desde 10 hasta 72000, la gran mayoría de artículos acoto que los pacientes fueron adultos de 18 a 64 años, con sobrepeso y obesidad, exceptuando el estudio de Hsia et al que fue realizado en adolescentes.

**Conclusiones:** En la actualidad existen cinco agentes aprobados para el control de peso a largo plazo, así como la clase de fármacos noradrenérgicos que están aprobados para el control a corto plazo. Estos medicamentos tienen el potencial de para de modificar el estilo de vida y afectar significativamente a la calidad de vida de innumerables personas. Que padecen enfermedades crónicas derivadas del exceso de peso corporal.

**Palabras Clave:** Obesidad, Tratamiento, Prevención, Manejo.

## **ABSTRAC**

**Introduction:** Obesity is a chronic disease, characterized by an increase in body fat, which is related to risk factors that elevate its prevalence. The use of drugs helps to a prolonged weight loss and with higher effectiveness rates.

**Methodology:** Bibliographic review of 20 scientific articles, systematic reviews, clinical trials, corresponding to the last 5 years of publication in English, taken from the scientific search engine PubMed.

**Results:** 90% of the articles corresponding to a quality belonging to quartile 1 according to SJR, of which 11 were randomized trials, 3 systematic reviews, 3 retrospective studies, and 3 prospective studies. Of all these 18 studies conducted in monotherapy and 2 in combination therapy with another drug, and in all reviews, the follow-up period ranged from 3 to 50 months. The samples ranged from 10 to 72000, the vast majority of articles noted that the patients were adults aged 18 to 64 years, overweight and obese, except for the study by Hsia et al which was conducted in adolescents.

**Conclusions:** There are currently five agents approved for long-term weight control, as well as the noradrenergic class of drugs that are approved for short-term control. These drugs have the potential to modify lifestyle and significantly affect the quality of life of countless individuals, who suffer from chronic diseases resulting from excess body weight.

**Keywords:** obesity, treatment, prevention, management.

## **INDICE DE CONTENIDOS**

<b>CAPITULO I</b> .....	1
<b>INTRODUCCION</b> .....	1
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	4
<b>JUSTIFICACION</b> .....	5
<b>CAPITULO II</b> .....	6
<b>MARCO TEORICO</b> .....	6
<b>OBESIDAD</b> .....	6
<b>CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD</b> .....	6
<b>OBJETIVOS</b> .....	19
<b>GENERAL</b> .....	19
<b>ESPECIFICOS</b> .....	19
<b>CAPITULO IV</b> .....	20
<b>METODOLOGIA</b> .....	20
<b>DISEÑO METODOLOGICO</b> .....	20
<b>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</b> .....	20
<b>FUENTES DE INFORMACION</b> .....	20
<b>SINTESIS DE RESULTADOS</b> .....	21
<b>LISTA DE DATOS</b> .....	21
<b>ASPECTOS ETICOS</b> .....	21
<b>FINANCIAMIENTO</b> .....	21
<b>CAPITULO V</b> .....	22
<b>RESULTADOS</b> .....	22
<b>ORLISTAT EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD</b> .....	22
<b>LORCASERINA EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD</b> .....	24
<b>LIRAGLUTIDA EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD</b> .....	28
<b>FENTERMINA/TOPIRAMATO EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD</b> .....	32
<b>NALTREXONA /BUPROPIÓN EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD</b> .....	35
<b>FENTERMINA EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD</b> .....	38
<b>USO DE FARMACOS ASOCIADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD</b> .....	41
<b>CAPITULO VI</b> .....	44
<b>DISCUSIÓN</b> .....	44

<b>CAPITULO VII</b> .....	46
<b>CONCLUSIONES</b> .....	46
<b>Bibliografía:</b> .....	47

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DEL PESO SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	7
TABLA 2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON OBESIDAD.....	10
TABLA 3: ORLISTAT PARA TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD .....	233
TABLA 4: LORCASERINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD ....	25
TABLA 5 LIRAGLUTIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.....	29
TABLA 6: FENTERMINA/TOPIRAMATO PARA TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD .....	33
TABLA 7: NALTREXONA /BUPROPIÓN EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD .....	36
TABLA 8: EFICACIA DE LA FENTERMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD .....	39
TABLA 9: USO DE FÁRMACOS COMBINADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD. ....	42

# CAPITULO I

## INTRODUCCION

Según la Organización mundial de la salud (OMS), la obesidad es una enfermedad crónica, que se caracteriza por el incremento de la grasa corporal, la cual se relaciona con factores de riesgo que elevan su prevalencia(1,2).

La obesidad es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo. A pesar de que no hemos conseguido contener su incremento ahora conocemos mejor su fisiopatología y cómo el exceso de adiposidad conduce a la diabetes de tipo 2, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares(3).

La prevalencia mundial del sobrepeso y la obesidad se ha duplicado desde 1980 hasta el punto de que casi un tercio de la población mundial está clasificada como obesa o con sobrepeso. La obesidad afecta negativamente a casi todas las funciones fisiológicas del cuerpo y constituye una importante amenaza para la salud pública. Aumenta el riesgo de desarrollar múltiples enfermedades, como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, varios tipos de cáncer, una serie de trastornos musculoesqueléticos y una mala salud mental, todo lo cual tiene efectos negativos en la calidad de vida, la productividad laboral y los costes sanitarios(4,5).

Estudios recientes han informado de que, a nivel mundial, más de 1.900 millones de adultos tienen sobrepeso y 650 millones son obesos. Aproximadamente 2,8 millones de muertes se registran como resultado del sobrepeso o la obesidad. Debido al consumo de alimentos densos en energía (es decir, hábitos alimentarios poco saludables), el estilo de vida sedentario, la falta de servicios sanitarios y de apoyo financiero, los países en desarrollo se enfrentan a un alto riesgo de obesidad y a sus consecuencias adversas (es decir, diabetes, cardiopatía isquémica, etc.). En la India, más de 135 millones de personas afectados por la obesidad. La prevalencia de la obesidad en India varía en función de la edad, el sexo, el entorno geográfico, la situación socioeconómica, etc. Según el estudio ICMR-INDIAB 2015, la tasa de prevalencia de la obesidad y de la obesidad central varía del 11,8% al 31,3% y del 16,9% al 36,3% respectivamente. En la India, la obesidad abdominal es uno de los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Varios estudios han demostrado que la prevalencia de la

obesidad entre las mujeres era significativamente mayor en comparación con los hombres. La obesidad es una de las principales cargas médicas y financieras para el gobierno. Este problema de la obesidad puede prevenirse mediante la concienciación de la población sobre la obesidad y sus consecuencias para la salud. Los organismos gubernamentales deberían promover los beneficios de un estilo de vida saludable, los hábitos alimentarios y la actividad física. El objetivo de este artículo es informar sobre la prevalencia de la obesidad en diferentes regiones de la India y destacar las áreas problemáticas(4,6).

Basterra-Gotari y colaboradores publico una revisión de 8 encuestas nacionales de salud, los cuales son estudios transversales de la población adulta de España, incluyo datos de 156.440 adultos mayores de 16 años desde 1987 al 2012, publicado en el 2017, la prevalencia de sobrepeso se elevó del 34% en 1987 a 35.8% en el 2012, la obesidad del 8% en 1987 al 16.5% en 2012, la obesidad mórbida se elevó de 0.20% al 0.88% respectivamente. Con esto se evidencio el mayor incremento se evidencio en el sexo masculino(7).

La Asociación Médica Americana votó en 2013 para reconocer la obesidad como una enfermedad (en contra del consejo de su Comité de Salud Pública y Ciencia). La AMA defendió su acción como una forma de conferir legitimidad a la condición, permitiendo una mayor atención y un mejor tratamiento. La prevalencia de la obesidad está aumentando en todo el mundo. La prevalencia estimada en Estados Unidos en 2013 era de 90 millones de obesos en una población de 315 millones (28,6%). En ese año, 78 millones eran adultos y 12 millones eran niños. En Estados Unidos se calcula que los costes sanitarios de una sola persona obesa fueron de 1.901 dólares al año en 2014, extrapolando a 149.400 millones de dólares a nivel nacional(5,6,8).

La incidencia en Estados Unidos durante las dos últimas décadas ha sido mayor en las mujeres (38,3%) que en los hombres (34,3%), en parte debido a su menor tamaño (en relación con las raciones de comida) y al aumento excesivo de peso con cada embarazo. La prevalencia en los Estados Unidos varía notablemente según la localidad y es mayor en los adultos negros e hispanos. La prevalencia de la obesidad también varía mucho entre países. Se ha previsto (basándose en las cifras actuales de incidencia) que para 2030 casi 40% de la población mundial tendrá sobrepeso y uno de cada cinco de cada cinco personas será obesa(9,10).

En los Estados Unidos se calculó que el coste directo anual adicional de la atención sanitaria por varón adulto obeso era de 1.152 dólares y el coste anual adicional por mujer adulta obesa era de 3.613 dólares, más del triple que el de los varones obesos(9,11).

Muy recientemente, se ha calculado que el coste directo total adicional en el gasto sanitario nacional fue de 427.000 millones de dólares anuales o >10% del gasto sanitario total en 2014. Los empleadores también soportan la carga de los costes adicionales. El coste anual de la atención sanitaria y la pérdida de productividad de una empresa (en valores de 2012) en los grupos de IMC más altos frente a los más bajos se informó de que eran 6.313 dólares frente a 4.258 dólares, y los días de ausencia eran 7,5 frente a 4,5 días, respectivamente. Se informó de que la productividad en el lugar de trabajo era más baja en el grupo de obesos. Es comprensible el prejuicio bien documentado de los empleadores, que se traduce en una pérdida de ingresos para el individuo obeso. Un estudio muy reciente estimó que el coste global de la obesidad para la economía estadounidense en 2014 era de más de 1,4 billones de dólares(6,12).

Por otra parte, el aumento de las tasas de obesidad conlleva una gran carga sanitaria y económica para cada país. Según Keaver et al. se propone que el sobrepeso y la obesidad alcanzar niveles del 89% y el 85% en hombres y mujeres, respectivamente, para 2030(13). Esto dará lugar a un aumento de la prevalencia de la obesidad en un 97%, del cáncer en un 61% y de la diabetes de tipo 2 en un 21%. Por lo tanto, los costos sanitarios directos aumentarán considerablemente. Una reducción del 5% del índice de masa corporal de la población (IMC) para 2030 se estima que supondrá 495 millones de euros de disminución de los gastos de la atención sanitaria directa relacionada con la obesidad en 20 años(2).

La modificación del estilo de vida se recomienda como piedra angular del tratamiento de la obesidad, pero muchos pacientes no consiguen beneficios duraderos debido a la dificultad de adherencia, así como a la adaptación fisiológica y neuro-hormonal del organismo en respuesta a la pérdida de peso(14–16). Afortunadamente, existen tratamientos farmacológicos (orlistat, lorcaserina, liraglutida, fentermina/topiramato y naltrexona/bupropión) para el control de peso a largo plazo(14,17). La cirugía bariátrica produce una pérdida de peso sustancial y sostenida con la resolución de la diabetes tipo 2, aunque debido al alto coste y

al riesgo de complicaciones graves, se recomienda generalmente para los pacientes con obesidad grave IMC >40(13). El balance beneficio-riesgo debe guiar las decisiones de tratamiento(18).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En 1997 la OMS reconoció a la obesidad como una enfermedad propia, y la nombro como la epidemia del siglo XXI, a nivel mundial la prevalencia de obesidad ha ido en aumento en las últimas dos décadas(14).

Según datos mundiales del año 2016, en ecuador la prevalencia de obesidad, fue de 24.7% para las mujeres y de 14,9% para los varones. En los resultados de la encuesta ENSANUT del año 2014, indico que la prevalencia en nuestro país fue del 44.2% a nivel nacional(1).

Un Índice de masa corporal aumentado está directamente relacionado con problemas metabólicos, resistencia a la insulina, aumento del perfil lipídico, lo que predispone al aumento del riesgo cardiovascular, además el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) aumenta proporcionalmente con el aumento del IMC, además que aumenta el riesgo de algunos canceres y patologías de origen osteoarticular (11,19).

Otros datos proporcionados por la OMS reportan que el 58% de la población mundial con diabetes mellitus, el 21% de los diagnosticados con cardiopatías isquémicas y ciertos canceres son atribuidos a un IMC elevado(13,20).

Con lo antes mencionado, es necesario recopilar toda la información disponible sobre un manejo farmacológico de la obesidad, con el fin de proporcionar información actualizada sobre el tema, que sirva de apoyo a los profesionales de salud, para proporcionar un tratamiento integral a los pacientes con este padecimiento, con el fin de intentar controlar uno de los factores riesgo que predisponen a las enfermedades crónicas no trasmisibles, con lo que surge la siguiente interrogantes, ¿Cuál es el Tratamiento Farmacológico de la Obesidad?

## **JUSTIFICACION**

La obesidad es un factor de riesgo potencial para la aparición de comorbilidades como síndrome metabólico, diabetes, enfermedades cardiovasculares, problemas articulares, síndrome del ovario poliquístico (SOP), hepatopatía no alcohólica, entre otros; sin embargo, no solo causan problemas a nivel de salud, sino también en el ámbito personal y social (11,16,21).

Es el principal factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en personas adultas en todo el mundo. Pero, a la vez, es más fácil de controlar que otros factores relacionados con diversas enfermedades y la muerte precoz(10,19).

La presente revisión tiene como finalidad recopilar la información existente en cuanto a la mejor opción al tratamiento farmacológico en la obesidad con el fin de proporcionar, un manejo integral y adecuado a las necesidades de cada paciente.

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEORICO**

#### **OBESIDAD**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como "una acumulación anormal o excesiva de grasa que supone un riesgo para la salud"(22). En contraste con la opinión de que la obesidad sólo representa un factor de riesgo de enfermedades, la Federación Mundial de la Obesidad declaró que la obesidad en sí misma es una enfermedad crónica, progresiva y recidivante (23).

#### **CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD**

El índice de masa corporal permite comparar los pesos independientemente de la estatura en las distintas poblaciones. Excepto en las personas que han aumentado su peso magro como resultado de un ejercicio intenso o de un entrenamiento de resistencia (por ejemplo, los culturistas), el IMC se correlaciona bien con el porcentaje de grasa corporal, pero esta relación está influenciada de forma independiente por el sexo, la edad y la raza(11,24), especialmente en el caso de los sudasiáticos, en los que la evidencia sugiere que el porcentaje de grasa corporal ajustado al IMC es mayor que en otras poblaciones (25). En Estados Unidos, los datos de la segunda Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES II) se utilizaron para definir la obesidad en adultos como un IMC de 27,3 kg/m<sup>2</sup> o más para las mujeres y un IMC de 27,8 kg/m<sup>2</sup> o más para los hombres (26). Estas definiciones se basaban en los valores del 85º percentil del IMC para personas de 20 a 29 años de edad. Sin embargo, en 1998, el Panel de Expertos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) sobre la identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos adoptó la clasificación de la OMS para el sobrepeso y la obesidad(27). La clasificación de la OMS, que se aplicó predominantemente a personas de ascendencia europea, asigna un mayor riesgo de padecer afecciones comórbidas incluida la hipertensión, la diabetes mellitus de tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares a las personas con un IMC más elevado (tabla 1) en relación con las personas de peso normal (IMC de 18,5 a 25 kg/m<sup>2</sup>)(25).

**TABLA 1: CLASIFICACIÓN DEL PESO SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL**

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad * (en relación con el peso normal y la circunferencia de la cintura)	
			Hombres ≤40 pulgadas (≤ 102 cm)	Mujeres ≤ 35 pulgadas (≤ 88 cm) > 40 in (> 102 cm) > 35 pulgadas (> 88 cm)
Bajo peso	<18.5		-	-
Normal	18.5-24.9		-	-
Sobrepeso	25-29.9		Aumentado	Alto
Obesidad	30-34.9	I	Alta	Muy Alta
	35-39.9	II	Muy Alto	Muy Alto
Obesidad Mórbida	≥40	III	Extremadamente alta	Extremadamente alta

Realizado por: Jaime Jerves

## TRATAMIENTO

### Nutrición

Como pilar fundamental dentro del tratamiento para esta patología, está la dieta, se debe iniciar con un cambio en los hábitos alimenticios, personalizado a la realidad de cada paciente, como principal es conseguir un plan alimenticio hipocalórico, que este adaptado para promover la adherencia de los pacientes al mismo. No es recomendable dietas restrictivas o desequilibradas a nivel nutricional, ya que son ineficaces a largo plazo, y pueden perjudicar la salud, si no son manejadas correctamente(28).

Según Yumuk, las recomendaciones dietéticas deben basarse en, la motivación del consumo de comida saludable, establecer una meta de pérdida de peso entre 5 y el 15% en un periodo de 6 meses, educar para disminuir el tamaño de las porciones, evitar hábitos como snacks entre comidas, saltarse las comidas, controlar la aparición de atracones o pérdida del control, y mantenerse correctamente hidratado(29).

Además, recomienda disminuir el consumo de sal a <6g al día en adultos, controlar el consumo de azúcares, alcohol, recomendar y orientar al paciente que

la pérdida de peso va ser gradual, y sostenida, si se mantiene un adecuado déficit calórico(22,29).

Recomienda el consumo de 1200 a 1500 calorías al día para las mujeres y de 1500 a 1800 kcal al día para los hombres y prescribir un déficit energético de 500 y 750 kcal respectivamente(29).

Una dieta muy baja en calorías es un plan de alimentación supervisado clínicamente que consiste en ingerir unas 800 calorías al día o menos. A veces se consideran para personas obesas o con obesidad grave que están controlando la diabetes, que van a someterse a una cirugía o que se preparan para un tratamiento de fertilidad (15).

La dieta suele consistir en sustituir la comida normal por batidos, sopas, barritas o gachas con leche bajos en calorías. Las dietas muy bajas en calorías están destinadas a los adultos con obesidad y obesidad severa, definida como un IMC superior a 30 y 40, que necesitan perder peso rápidamente. No son la primera opción para controlar la obesidad y no deben utilizarse de forma rutinaria (24).

Las dietas muy bajas en calorías sólo deben seguirse bajo supervisión médica durante un máximo de 12 semanas. No podemos sugerir ningún tipo de dieta en específico, ya que la realidad socioeconómica de cada paciente es diferente por ello ahora se habla de planes alimenticios personalizados a cada situación, ya que no todos los pacientes cuentan con recursos socioeconómicos para adquirir productos impuestos por una dieta, en cambio se adapta su bolsillo o alimentos que este pueda adquirir, se transforma esto en una dieta equilibrada, con base en las necesidades calóricas, y poder adquisitivo de cada uno(24).

### **Estilo de vida**

Los cambios en el estilo de vida son siempre recomendados para alcanzar una pérdida de peso requerida, esto consiste en enseñar al paciente para que estos pequeños cambios sean permanentes, y así obtener resultados a largo plazo sin efecto rebote.

- Actividad Física mínimo 30 minutos al día
- Hidratación adecuada mínimo 2 litros de agua al día, si el paciente no está acostumbrado hay que formar estos hábitos, iniciar de a poco.

- Reemplazar las azúcares refinada por edulcorantes no calóricos.
- Indicar que es mejor tomar agua a consumir, jugos de fruta, ya sea naturales o artificiales.

Este tipo de tratamientos son multidisciplinarios y se requiere terapia psicológica, ya que muchos pacientes, aumentan su ingesta, con la aparición de situaciones que le causan ansiedad.

### **Actividad Física**

El estudio de Nord-Trondelag (HUNT) recomienda 60 minutos de actividad vigorosa a la semana o 150 minutos de actividad con intensidad moderada. Una actividad física con intensidad moderada de 200 a 300 minutos repartidos en 50 minutos al día es igual a un gasto energético de 1800 a 2500 kcal en la semana(30).

### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

No es un tratamiento de primera línea, es considerado para pacientes con un IMC > 30 o para pacientes con IMC >27 con 2 factores de riesgo asociados(28).

Los fármacos para el tratamiento de los pacientes con obesidad están aprobados como complementos de la dieta y el ejercicio, y ninguno ha sido aprobado para su uso en el embarazo, la lactancia o la población pediátrica 145,152,168 (TABLA 2)(18).

Como están destinados a pacientes que luchan por perder y mantener la pérdida de peso, un requisito previo es que no hayan tenido éxito en el pasado. Hasta ahora no existe un medicamento ideal; en el paciente adecuado, cualquiera de ellos puede dar buenos resultados. Si los pacientes no han perdido el 4-5% de su peso corporal después de 3 meses, se debe suspender el fármaco y utilizar otro enfoque. Los medicamentos actualmente aprobados en Estados Unidos para el control de peso crónico se enumeran en la TABLA 1. La disponibilidad de los medicamentos en otros países puede variar(31).

El NICE recomienda actualmente el tratamiento farmacológico para el mantenimiento de la pérdida de peso, además de una dieta baja en calorías y un ejercicio físico óptimo. Las opciones farmacológicas disponibles actualmente en el SNS son bastante limitadas, y la mayoría están autorizadas para el

mantenimiento de la pérdida de peso en pacientes con un IMC de >27 kg/m<sup>2</sup> con factores de riesgo asociados, o en aquellos con un IMC de ≥30 kg/m<sup>2</sup>. El tratamiento debe interrumpirse a los 3 meses si se ha conseguido una pérdida de peso inferior al 5% mientras se toma el fármaco(2,13,24).

En la Tabla 2 se enumeran los medicamentos aprobados por la FDA para el control del peso en pacientes con obesidad y se dividen en dos grupos. En primer lugar, están los agentes aprobados para el tratamiento a largo plazo de la obesidad. Entre ellos están el orlistat, la lorcaserina, la liraglutida, la combinación de fentermina/topiramato de liberación prolongada (PHEN/TPM ER) y la combinación de naltrexona y bupropión de liberación sostenida (SR)(32,33).

<b>Tabla 2 Medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de pacientes con obesidad</b>		
<b>Nombre genérico (año de aprobación)</b>	<b>Nombre(s) comercial(es)</b>	<b>Dosis</b>
<b>Inhibidores de la lipasa pancreática Aprobados por la FDA para uso prolongado</b>		
Orlistat (1999)	Xenical (Roche) Orlistat (Mk, Nifa) Orlifit (PharmaBrand) Xerogras (Galeno) Sideleg (Genfar) Symfona (Grunenthal) Obestat (GA)	120 mg, tres veces al día antes de las comidas
Orlistat (2007)	Alli (de venta libre)	60 mg tres veces al día antes de las comidas
<b>Agonistas de los receptores de serotonina-2C Aprobados por la FDA para uso prolongado</b>		
Lorcaserina (2012)	Belviq Lorexan (Abbott) Eudina (Saval) Repentil (Tecnofarma)	10 mg, dos veces al día o 20 mg/día
<b>Agonistas del péptido-1 similar al glucagón Aprobado por la FDA para uso prolongado</b>		
Liraglutida (2015)	Saxenda	3 mg/d: comenzar con 0,6 mg/d en la semana 1 y aumentar 0,6 mg/d cada semana hasta alcanzar los 3 mg/d en la semana 4
<b>Fármacos combinados aprobados por la FDA para uso a largo plazo</b>		
Fentermina/Topiramato (2012)	Qsymia	3,75 mg/23 mg 7,5 mg/46 mg 11,25 mg/69 mg 15 mg/92 mg
Naltrexona SR/bupropión SR (2014)	Contrave	8 mg/32 mg comprimidos 1 al día en la 1 semana, luego 1 cada 12 horas en la semana 2, Luego 2 en la mañana y 1 en la tarde para la semana 3, 2 cada 12 horas para la semana 4
<b>Fármacos noradrenérgicos aprobados por la FDA para su uso a corto plazo</b>		

Dietilpropión (1959)	Tenuate 25 mg	Tres veces al día
	Tenuate dospan 75 mg	1 al día
Fentermina (1959)	Adipex y muchos otros	15-30 mg/día

Realizado por: Jaime Jerves

## ORLISTAT

El orlistat inhibe de forma irreversible las lipasas pancreáticas que descomponen las grasas alimentarias en ácidos grasos libres absorbibles, impidiendo la absorción de hasta el 32% de las grasas ingeridas, que se excretan por las heces. Por tanto, son frecuentes los efectos secundarios gastrointestinales que provocan heces aceitosas, urgencia fecal e incontinencia. Para combatirlos, se aconseja a los pacientes que sigan una dieta baja en grasas y que tomen la medicación durante la comida o hasta una hora después de haberla consumido(34).

Shirai K y colaboradores en un estudio donde compara al orlistat con el placebo se obtuvo que el área de grasa visceral, el perímetro de la cintura y el peso corporal se redujeron significativamente en el grupo de orlistat en comparación con el grupo de placebo en la última evaluación. Las principales reacciones adversas fueron los síntomas relacionados con la defecación, incluidos el manchado aceitoso y el flato con secreción, resultantes de los efectos farmacológicos de orlistat. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves, y ninguna fue grave o severa(34).

En el ensayo XENDOS (XENical en la prevención de la diabetes en sujetos obesos), el mayor ensayo controlado aleatorio (ECA) que evaluó el efecto del orlistat en 3.305 pacientes, se comprobó que el orlistat provocaba una pérdida de peso corporal total del 2,4% al cabo de 4 años. Y lo que es más importante, redujo significativamente el riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 (DMT), en comparación con el placebo (6,2% frente a 9,0%), a lo largo de 4 años. El orlistat también mejoró la presión arterial (PA), la sensibilidad a la insulina y los perfiles lipídicos debido a su acción principal de disminución de la absorción intestinal de grasas(35).

## **LORCASERINA**

La lorcaserina se dirige selectivamente a los receptores de serotonina-2c para reducir la ingesta de alimentos, pero tiene poca afinidad por los receptores de serotonina-2b de las válvulas cardíacas(36).

Su mecanismo de acción es muy complejo actúa sobre los receptores 5-HT<sub>2C</sub> del sistema nervioso central (SNC), en particular del hipotálamo, para reducir el apetito. El medicamento estimula los receptores 5-HT<sub>2C</sub> de las neuronas de la pro-opiomelanocortina (POMC) en el núcleo arqueado; esto provoca la liberación de la hormona estimulante de la melanocortina alfa (alfa-MSH), que actúa sobre los receptores de la melanocortina-4 en el núcleo paraventricular para suprimir el apetito(37).

Los tres estudios clínicos que proporcionaron los datos para la aprobación de la lorcaserina informaron de una modesta pérdida de peso. En un metaanálisis de cinco estudios con lorcaserina, la pérdida de peso máxima (según el modelo) fue de -5,39 kg, y la mitad del efecto máximo se produjo a las 19,3 semanas. También mostraron mejoras en los factores de riesgo cardiovascular(38).

Como agonista serotoninérgico, pueden producirse posibles interacciones con medicamentos que afectan a las vías serotoninérgicas. El riesgo de síndrome serotoninérgico y de reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM) puede ocurrir si la lorcaserina se utiliza en combinación con otros agentes serotoninérgicos, aunque estos efectos no han sido evaluados.

Los medicamentos que deben evitarse asociar con los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los antidepresivos tricíclicos (ATC), el bupropión (Wellbutrin, GlaxoSmithKline), los triptanes, la hierba de San Juan, el triptófano, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), el dextrometorfano, el litio, tramadol, agentes antipsicóticos y agonistas de la dopamina(39).

Los acontecimientos adversos más frecuentes que se produjeron en más del 5% de los pacientes, y con mayor frecuencia que con el placebo, durante los ensayos BLOOM y BLOSSOM fueron dolor de cabeza (en el 14,5% al 16,8% de los pacientes), mareos (en el 7,0% al 8,5%), fatiga (en el 7,2% al 7,4%), náuseas (en el 8,3% al 9,4%) y sequedad de boca (en el 5,3%). Estos acontecimientos fueron

de intensidad leve a moderada.<sup>9,10,12</sup> Otros acontecimientos adversos frecuentes fueron la nasofaringitis (en el 11,3% al 13,1%) y las infecciones de las vías respiratorias superiores (en el 13,7%). Debido a la disminución de los niveles de glucosa en plasma que se produce cuando los pacientes diabéticos pierden peso, la hipoglucemia fue más frecuente en estos pacientes (29,3%). Los acontecimientos adversos graves fueron poco frecuentes y no difirieron significativamente en el grupo de placebo(39,40).

## **LIRAGLUTIDA**

La liraglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que se administra una vez al día por vía subcutánea. El GLP-1 es una hormona incretina liberada por el tracto gastrointestinal (GI) en respuesta a la ingesta de glucosa y grasa que actúa tanto a nivel periférico (ralentiza el tránsito GI, altera la homeostasis de la glucosa) como a nivel central (suprime el apetito). Liraglutida es un análogo del GLP-1 con un 97% de homología de secuencia con el GLP-1 humano que se une al receptor de GLP-1 y lo activa. El receptor de GLP-1 es el objetivo del GLP-1 nativo, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células beta pancreáticas. A diferencia del GLP-1 nativo, liraglutida tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para su administración una vez al día. Tras la administración subcutánea, el perfil de acción retardada se basa en tres mecanismos: autoasociación, que tiene como resultado una absorción lenta, unión a la albúmina y una estabilidad enzimática superior con respecto a la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y a la enzima endopeptidasa neutra (EPN), cuyo resultado es una semivida plasmática prolongada. El tratamiento con GLP-1 conlleva una reducción media de peso de 3,2 kg y una mejora del control glucémico (reducción del HBA1c en un 1%), del nivel de colesterol y de la presión arterial (41,42).

Las reacciones adversas notificadas en ensayos a largo plazo de fase 3 controlados, LEADER (un ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular) las frecuencias de todos los acontecimientos se han calculado en base a su incidencia en ensayos clínicos de fase 3, se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) como náusea y alteraciones en el tránsito intestinal; frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) hipoglucemia, anorexia, disminución en el apetito, cefalea,

mareo, aumento en la frecuencia cardiaca, vomito, estreñimiento, prurito; poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) como deshidratación, colelitiasis, insuficiencia renal, malestar; raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) como reacción anafiláctica, obstrucción intestinal; muy raras ( $< 1/10.000$ ), como pancreatitis(43).

La liraglutida se aprobó a partir de los resultados de tres ECA principales: el SCALE Obesidad y Prediabetes, el SCALE Diabetes y el SCALE Mantenimiento [58,60,61]. En el SCALE Obesidad y Prediabetes, los participantes obesos ( $n=2.487$ ), incluido el 61,2% de la cohorte prediabética, recibieron liraglutida 3 mg QD o placebo. Tras 56 semanas, se logró una pérdida de peso del 8,0% en el grupo de liraglutida (frente al 2,6% del placebo) y el 63,2% y el 33,1% de los participantes del grupo de liraglutida lograron una reducción de peso  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$ , respectivamente (frente al 27,1% y el 10,6% del grupo de placebo, respectivamente). El SCALE Diabetes asignó a pacientes con sobrepeso u obesidad con DMT ( $n=846$ ) a recibir liraglutida 3 mg QD o 1,8 mg QD o placebo durante 56 semanas e informó de una disminución del peso de los pacientes (6,0%, 4,7% y 2,0%, respectivamente). El logro temprano de una pérdida de peso  $\geq 4\%$  con liraglutida 3 mg (a las 16 semanas) se asoció con una mayor reducción de peso al finalizar el estudio. En comparación con el grupo de 1,8 mg SC diario, el grupo de liraglutida 3,0 mg SC diario tuvo una mayor mejora en las medidas de la DMT2. El objetivo del SCALE Maintenance fue evaluar el mantenimiento del peso en participantes no diabéticos que se sometieron a un período de rodaje de  $\geq 4$  semanas con una dieta baja en calorías. Los sujetos que perdieron  $\geq 5\%$  de su peso corporal ( $n=422$ ) fueron aleatorizados para recibir liraglutida 3,0 mg SC diariamente o placebo durante 56 semanas. El grupo de liraglutida 3,0 mg SC diario logró una pérdida de peso adicional del 6,2% (0,2%, placebo)(35,43,44).

## **FENTERMINA / TOPIRAMATO**

Esta asociación contiene dosis más bajas de fentermina que las que los médicos suelen prescribir para la fentermina sola. La fentermina actúa para reducir el apetito mediante el aumento de la norepinefrina en el hipotálamo. El topiramato puede reducir el apetito a través de su efecto sobre los receptores GABA(45).

Esta combinación de fármacos suprime principalmente el apetito a través de mecanismos que siguen sin estar claros. La acción simpática central de la fentermina, un agonista noradrenérgico, consiste en aumentar la liberación de

norepinefrina, dopamina y serotonina. El topiramato, un agonista del ácido gamma-aminobutírico, antagonista del glutamato e inhibidor de la anhidrasa carbónica, fue aprobado para el tratamiento de la epilepsia y la profilaxis de las migrañas. Sin embargo, se observó una importante pérdida de peso entre los pacientes epilépticos tratados con topiramato, lo que llevó a su evaluación en estudios clínicos para el tratamiento de la obesidad. Aunque las acciones del topiramato en el sistema nervioso central no se han comprendido del todo, los estudios en roedores han sugerido que actúa como neuroestabilizador y puede potenciar la termogénesis (38,39).

Las mejoras en la PA, las medidas glucémicas, el colesterol HDL y los triglicéridos se produjeron tanto con las dosis recomendadas como con las dosis máximas de la medicación en estos ensayos. Las mejoras en los factores de riesgo estaban relacionadas con la cantidad de pérdida de peso(46).

La toma de topiramato en el primer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de labio leporino/paladar hendido en los bebés. Por lo tanto, los médicos deben informar a las mujeres en edad fértil de este riesgo y realizar una prueba de embarazo antes de prescribir este fármaco. El glaucoma es un efecto secundario poco frecuente del topiramato, y el medicamento está contraindicado en el glaucoma. También está contraindicado en el hipertiroidismo dentro de los 14 días de tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa y en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del medicamento. El topiramato es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que suele producir hormigueo en los dedos y puede cambiar el gusto por las bebidas carbonatadas. Otros problemas potenciales son el riesgo de cálculos renales (asociado al topiramato) y el aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes susceptibles a la fentermina(36,45).

En cuanto a la eficacia para la pérdida de peso, se han realizado evaluaciones adecuadas de fentermina/topiramato mediante estudios a largo plazo. EQUIP y CONQUER fueron estudios de un año de duración, aleatorizados, a doble ciego y controlado con placebo, con 1.267 y 2.487 participantes, respectivamente. El ensayo EQUIP incluyó a pacientes no diabéticos con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, mientras que el estudio CONQUER incluyó a pacientes con un IMC que oscilaba entre 27 y 45 kg/m<sup>2</sup> y más de dos enfermedades comórbidas relacionadas con la

obesidad. Los resultados del estudio permitieron la aprobación de fentermina/topiramato por la FDA. En el estudio EQUIP, la pérdida media de peso al año de los participantes del grupo de fentermina/topiramato ER 15/92 mg fue del 10,9%, frente al 1,6% del grupo de placebo. Del mismo modo, en el ensayo CONQUER, los participantes a los que se les administró la misma dosis de fentermina/topiramato ER durante 1 año lograron una reducción de peso del 9,8% con respecto al inicio, en comparación con el 1,2% del grupo de placebo. En el ensayo CONQUER, los pacientes a los que se administró fentermina/topiramato ER 7,5/46 mg durante 1 año tuvieron una pérdida de peso corporal total del 7,8%. Cabe destacar que ambos estudios demostraron una mejora de los factores de riesgo cardiovascular. El estudio SEQUEL, un ensayo de extensión de 2 años, se realizó para evaluar la pérdida de peso sostenida de los participantes tras la finalización del ensayo CONQUER. Los resultados del estudio reforzaron los hallazgos anteriores de que la ingesta de fentermina/topiramato puede dar lugar a una pérdida de peso significativa y a mejoras significativas en la PA, los perfiles lipídicos, la glucosa en ayunas, la insulina en ayunas y la circunferencia abdominal(35).

## **NALTREXONA /BUPROPIÓN**

La naltrexona/bupropión es un fármaco combinado de dosis fijas que se prescribe a menudo como complemento de las modificaciones de la dieta y el estilo de vida, pero que actualmente no está recomendado por el NICE, ya que se desconoce su eficacia a largo plazo. La naltrexona es un antagonista de los opiáceos autorizado para el tratamiento de la dependencia del alcohol y los opiáceos, mientras que el bupropión (desarrollado originalmente como antidepresivo) inhibe la captación de dopamina y noradrenalina y está autorizado como ayuda para dejar de fumar. En combinación, ambos conducen a la supresión del apetito, aunque el mecanismo de su acción combinada no está claro. Se postula que ambos fármacos tienen un efecto sinérgico en la supresión de los centros del hambre localizados en el hipotálamo(47,48).

Como antidepresivo, el bupropión se utiliza como ayuda para dejar de fumar. Su mecanismo de acción anorexígeno implica la inhibición de la recaptación de dopamina y norepinefrina. La naltrexona fue aprobada para el tratamiento de la adicción a los opiáceos y al alcohol y antagoniza un bucle de retroalimentación

dependiente de los opiáceos que limita los efectos del bupropión en las neuronas POMC; por lo tanto, esta combinación de fármacos funciona de forma sinérgica(35,49).

Se recomienda un escalado lento de la dosis de naltrexona/bupropión para minimizar el efecto secundario de las náuseas, con una dosis inicial de 8/90 mg (un solo comprimido combinado) QD durante 1 semana (en la semana 2; 1 comprimido BID por la mañana y por la noche, en la semana 3; 2 comprimidos por la mañana y 1 comprimido por la noche, en la semana dos comprimidos BID (la dosis máxima). Los efectos secundarios típicos incluyen dolor de cabeza, mareos, sequedad de boca y molestias gastrointestinales (es decir, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea). Aunque la naltrexona/bupropión produce una importante reducción de peso y existen pruebas a largo plazo que respaldan su eficacia, sus efectos secundarios de elevación de la PA y la frecuencia cardíaca hacen que sea difícil prescribirlo a pacientes con una ECV importante(35,49–51).

La naltrexona/bupropión se evaluó en cuatro ensayos multicéntricos de fase III, a largo plazo y doble ciego, controlados con placebo. Los ensayos COR (Contrave Obesity Research)-I (n=1.742), COR-II (n=1.496) y COR-BMOD (Behavior MODification) (n=793) incluyeron a pacientes con un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, al menos una afección comórbida relacionada con el peso (es decir, hipertensión [HTN]) y COR-DM (Diabetes Mellitus). El porcentaje de pérdida de peso observado en los estudios COR-I, COR-II y COR-BMOD en los pacientes a los que se administró naltrexona/bupropión 32/360 mg durante 56 semanas en comparación con placebo fue del 6,1% frente al 1,3%, del 6,4% frente al 1,2% y del 9,3% frente al 5,1%, respectivamente. El último estudio, el ensayo COR-DM, evaluó la pérdida de peso en 505 pacientes con DMT que tenían sobrepeso u obesidad. Aquí, los pacientes a los que se administró naltrexona/bupropión 32/360 mg durante 56 semanas frente a placebo perdieron un 5,0% frente a un 1,8%. Además, su HbA1c se redujo en relación con el valor inicial (0,6% frente a 0,1%). Estos ensayos revelaron mejoras en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y en los triglicéridos en los pacientes tratados con naltrexona/bupropión. Sin embargo, sólo se identificaron mejoras en el CG, la insulina en ayunas y el índice de resistencia a la insulina (homeostasis model assessment of insulin resistance,

HOMA-IR) en los participantes de los estudios COR-I, COR-II y COR-BMOD(35,50).

## **DIETILPROPIÓN**

Está clasificado como una sustancia controlada de la lista IV en Estados Unidos y Canadá porque actúa sobre el sistema nervioso central, donde no sólo induce la liberación de los neurotransmisores noradrenalina (NA) y dopamina (DA), sino que también suprime su recaptación. Este mecanismo de acción se traduce en una disminución del apetito. Sin embargo, debido a los efectos psicoestimulantes, deben tomarse precauciones en cuanto a la dosis y en pacientes con antecedentes psiquiátricos o cardiovasculares<sup>13-15</sup>. Se han asociado algunos eventos adversos de leves a moderados con el uso, como sequedad de boca, insomnio, ansiedad, irritabilidad, estreñimiento, cefalea, mareos y polidipsia(32,52).

## **FENTERMINA**

La FDA aprobó la fentermina como agente único en 1959, y sigue siendo el fármaco más prescrito para la pérdida de peso en los Estados Unidos. La fentermina forma parte de un grupo de fármacos denominados simpaticomiméticos. Estos fármacos producen una excitación central, que se manifiesta como sequedad de boca, insomnio o nerviosismo. Este efecto es más evidente poco después de empezar a tomar el fármaco y disminuye considerablemente con el uso continuado. Los simpaticomiméticos también pueden aumentar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. La información de prescripción suele recomendar que los fármacos no se administren a personas con antecedentes de ECV(22,45).

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos comercializados para el control de peso crónico consiguen una pérdida de peso del 3% al 9%, en relación con un placebo, después de 1 año entre los pacientes con obesidad cuando todos los participantes reciben algún nivel de asesoramiento sobre el estilo de vida(46).

## **CAPITULO III**

### **OBJETIVOS**

#### **GENERAL**

Realizar una revisión bibliografía para analizar el tratamiento farmacológico de la obesidad.

#### **ESPECIFICOS**

- Determinar los fármacos utilizados en el tratamiento de la Obesidad.
- Recopilar la evidencia que avala a los fármacos aprobados por la Food and drug administration (FDA), para el tratamiento de la obesidad.
- Determinar los efectos secundarios, interacciones, porcentaje de reducción del peso corporal de los fármacos aprobados por la FDA.

## **CAPITULO IV**

### **METODOLOGIA**

#### **DISEÑO METODOLOGICO**

Es un estudio descriptivo, una revisión amplia de la literatura.

#### **CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Se revisaron artículos científicos con texto completo en idioma inglés y español, publicados entre 2016-2021, con calidad de evidencia científica cuartil 1 al 4, que se verifico en la plataforma Scimago Journal y Country Rank. Se incluyeron estudios prospectivos, retrospectivos, descriptivos, analíticos relacionados con el manejo farmacológico de la obesidad.

#### **FUENTES DE INFORMACION**

Los artículos incluidos se reunieron mediante las bases de datos científicas (PubMed, LILACS, Scopus, Cochrane y Scielo), desde enero 2016 a septiembre del 2021.

#### **ESTRATEGIA DE BUSQUEDA:**

Se emplearon palabras claves como: “obesidad”, “Obesity”, “tratamiento”, “treatment”, “prevención”, “Prevention”, “manejo”, “management”, “fármacos”, “Drugs”.

#### **SELECCIÓN DE ESTUDIOS:**

Se aplicó estrictamente los criterios de elegibilidad ya mencionados, propuestos para esta revisión bibliográfica, relacionados con el manejo de la obesidad, se excluyeron estudios que no permiten el acceso completo al texto, estudios de pre y posgrado, y los que no cumplen con los objetivos de esta revisión.

#### **PROCESO DE RECOPIACIÓN Y EXTRACCION DE DATOS**

Ya elegidos los artículos basándonos solo en los criterios de inclusión propuestos, la extracción de la información se apoyó en la destreza PICOS que por sus siglas se divide en p: participantes, I: intervención, C: comparación, O: Outcomes (resultado) y S: Diseño metodológico, detallada en la Guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Sumando a la

estrategia PICOS se añadió autor, país, año de publicación, diseño del estudio de los artículos.

### **SINTESIS DE RESULTADOS**

La información obtenida se evidencia en tablas simples, la cual se consolida en función y orden en base a los objetivos de la revisión, y se encuentra dividida por fármaco analizado.

### **LISTA DE DATOS**

Los datos o variables aplicadas en esta revisión para la obtención de la información se fundamentaron en base a los objetivos, se incluyó: fármacos utilizados para el tratamiento de la obesidad, avalados por la FDA, resultados de los diferentes estudios como eficacia, efectos secundarios e interacciones con otros medicamentos.

### **ASPECTOS ETICOS**

El autor no mostro conflictos de interés.

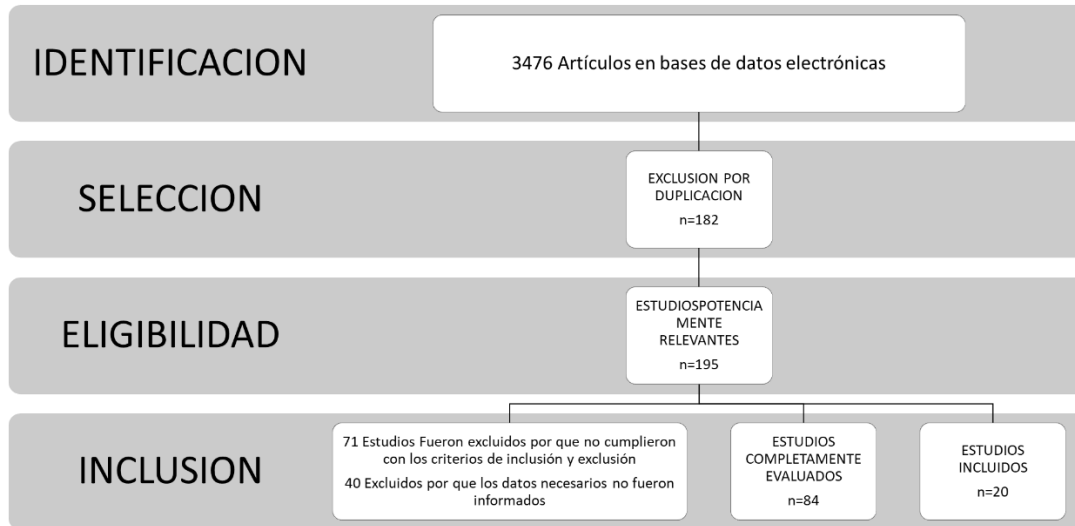
### **FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado por el autor.

## CAPITULO V

### RESULTADOS

Se analizó y reviso 20 Artículos con calidad de evidencia, en un 90% pertenecen a cuartil 1, los que se extrajeron de PubMed en idioma inglés (Grafico 1).



### ILUSTRACIÓN 1 FLUJOGRAMA DE REVISIÓN DE ARTÍCULOS

#### ORLISTAT EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD

Se consideró 3 artículos para la revisión de la eficacia de este fármaco, los cuales mostraron resultados heterogéneos, el estudio de Shirai et al (34) fue doble ciego, aleatorizado, mientras que Ardissino et al(53) y Pamuk et al(54), publicaron estudios de cohorte, el tamaño de las muestras vario desde 52 a 73752. La Pérdida de peso con el uso de este activo fue significativamente superior en comparación con el placebo, y que de estos el estudio de Shirai evidencio los efectos secundarios asociados al uso del fármaco y sus interacciones, mientras que Ardissino y Pamuk, no reportaron este resultado, los 3 artículos son de alta calidad, pertenecen al Q1 según el scimago Journal Rank (Tabla 3).

**TABLA 3: ORLISTAT PARA TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Autor	País	Título del Estudio	Año de publicación	Diseño del Estudio	Participantes	Tratamiento	Sexo	Porcentaje de pérdida de peso	Efectos secundarios	Interacciones	Quartil
Shirai et al (34)	Japan	Efficacy and Safety of Lipase Inhibitor Orlistat in Japanese with Excessive Visceral Fat Accumulation: 24-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study	2018	Estudio doble ciego, aleatorizado	200 japoneses con circunferencia abdominal >85 cm en los hombres y >90 cm en las mujeres sin enfermedades metabólicas 2 pacientes se retiraron del estudio	Orlistat 60mg VO TID (n=99)	F:82% M:18%	2.80%	Manchado aceitoso y flatos con secreción: 41% Función Hepática anormal: 2% Malestar General: 1%	Altera la absorción de vitaminas liposolubles En pacientes con uso de amiodarona, vigilar y monitorizar con EKG	Q1
						Placebo (n=98)	F:79% M:21%	1.22%	Manchado aceitoso y Heces: 10% Función Hepática anormal: 2% Malestar General :1%		
Ardissino et al(53)	Reino Unido	Long-term cardiovascular outcomes after orlistat therapy in patients with obesity: a nationwide, propensity-score matched cohort Study	2020	Estudio de cohorte	73 752 Registros de los pacientes que tenían un diagnóstico de obesidad o un IMC >30kg/m2 durante el seguimiento	Orlistat (n= 36 876)	F: 76.85% M: 23.15%	0.4kg (mediana)	No reporta el estudio	No reporta el estudio	Q1
						Control (n=36 876)	F: 77.95% M: 22.05%	0.0kg (mediana)			
Pamuk et al(54)	Turquia	The effect of orlistat and weight loss diet on plasma ghrelin and obestatin	2018	Estudio de cohorte	Un total de 52 pacientes euglucémicas y eutiroides, participaron en el estudio.	Dieta Hipocalorica (n=26)	No Reporta el estudio	2.63%	No reporta el estudio	No reporta el estudio	Q1
						Dieta Hipocalorica + Orlistat (n=26)		3.09%			

IMC: Índice de Masa Corporal, VO: Vía Oral, BID: dos veces al día, TID, tres veces al día, QD: cada día, EKG: electrocardiograma

Realizado por: Jaime Jerves

Shirai et al evidencio que el grupo que utilizo el orlistat para tratamiento de la obesidad tuvo una pérdida de 2.80% de su peso total, superando al placebo con una media de 1.22%, además reporto efectos secundarios como manchado aceitoso y flatos, alteración de la función hepática y malestar general. El cambio porcentual en la reducción del perímetro de la cintura fue significativamente mayor en el grupo de orlistat en comparación con el grupo con el grupo de placebo, excepto en la semana 12 (35).

Ardissino et al incluyó un total de 73 752 pacientes; de los cuales 36 876 consumieron orlistat y 36 876 no. La mediana de la duración del tratamiento con orlistat fue de 6 meses. Durante los primeros 5 años de seguimiento, la media del cambio de peso en los pacientes con orlistat fue marginalmente mayor de -0,4 kg (IQR -2,8 a 1,5) frente a 0,00 kg (IQR -1,45 a 0,90);  $P < 0,001$ .(53).

Pamuk et al, en su estudio evidenció que 12 semanas de tratamiento dieron lugar a una disminución significativa peso corporal total, el IMC, la masa grasa y la masa corporal en ambos grupos. El cambio medio en el IMC, la masa grasa y la masa corporal fueron de  $-1,97 \pm 1,56$  kg/m<sup>2</sup> ( $P = 0,003$ ),  $-2,63\% \pm 2,11\%$  ( $P = 0,003$ ) y  $-1,06 \pm 0,82$  kg ( $P = 0,003$ ), respectivamente, en el Grupo 1. En el Grupo 2, el cambio medio en el IMC fue de  $-2,11 \pm 1,24$  kg/m<sup>2</sup> ( $P = 0,001$ ), la masa grasa fue de  $-3,09\% \pm 2,28\%$  ( $P = 0,002$ ), y la masa corporal fue de  $-1,26 \pm 0,54$  kg ( $P = 0,001$ )(54).

## **LORCASERINA EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD**

En el análisis de la eficacia de la lorcaserina como tratamiento de la obesidad se utilizó 3 publicaciones, el estudio de Fujioka et al(55) fue una revisión sistemática, de los estudios BLOOM, BLOSSON y BLOOM-DM, mientras que el artículo de Pearl et al(56) y de Bohula et al (57) fueron ensayos aleatorizados controlados con placebo, el artículo con la muestra más reducida fue el de Pearl con 137 participantes. En este fármaco de igual manera se demostró que la pérdida de peso fue mayor para el grupo del activo, comparado con el placebo. Los 3 estudios mostraron efectos secundarios como mareo, náusea, vómito, cefalea, los 3 artículos son de alta calidad, los estudios de Pearl y Bohula pertenecen al Q1 según el scimago Journal Rank, y el de Fujioka pertenece al Q3, como se observa en la tabla 4 (55–57).

**TABLA 4: LORCASERINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Autor	País	Título del Estudio	Año de publicación	Diseño del Estudio	Participantes	Tratamiento	Sexo	Porcentaje de pérdida de peso	Efectos secundarios	Interacciones	Quartil
Fujioka et al(55)	USA	Effect of Lorcaserin in different age groups: a post hoc análisis of patients from the BLOOM, BLOSSOM and BLOOM-DM studies	2018	Revisión sistemática BLOOM	3182 18-65 años IMC 27-45	Lorcaserin 10mg BID (n=1959)	F: 82.9% M: 17.1%	5.87% a las 52 Semanas	Constipación 6.65% Diarrea 6.84% Nausea 7.47% Fatiga 5.96% Cefalea 18.02%	Precaución con otros agentes que afectan a las vías de la serotonina; con la administración de medicamentos que son sustratos del CYP 2D6	Q3
						Placebo BID (n=1587)	F:84% M:16%	2.20% a las 52 semanas	Constipación 4.04% Diarrea 37% Nausea 5.37% Fatiga 3.03% Cefalea 11.05%		
				BLOSSOM	4008 18-65 años IMC 27-45	Placebo (n=1601)	F:78% M:22%	2.84% a las 52 Semanas	Constipación 3.81% Diarrea 5.87% Nausea 5.31% Fatiga 4.12% Cefalea 9.18%		
						Lorcaserin 10 mg BID (n=1062)	F:80.5% M:19.5%	5.84% a las 52 Semanas	Constipación 4.99% Diarrea 6.12% Nausea 9.05% Fatiga 8.36% Cefalea 15.61%		
						Lorcaserin 10mg QD (n=801)	F:81.9% M:18.1%	4.75% a las 52 Semanas	Constipación 5.12% Diarrea 6.62% Nausea 7.62% Fatiga 6.62% Cefalea 15.61%		
				BLOOM-DM	604 18-65 años IMC 27-45	Lorcaserin 10mg QD (n=95)	F:55.8% M:44.2%	4.97%	Constipación 6.32% Diarrea 13.68% Nausea 8.42% Fatiga 5.26% Cefalea 16.84%		
						Lorcaserin 10mg BID (n=256)	F:53.5% M:46.5%	4.54%	Constipación 4.30% Diarrea 7.42% Nausea 9.38% Fatiga 7.42% Cefalea 14.45%		
						Placebo (n=248)	F:54.4% M:45.6%	1.48%	Constipación 4.76% Diarrea 7.54% Nausea 7.94% Fatiga 3.97% Cefalea 7.14%		
				Pearl et al(56)	USA	Weight Bias Internalization and Long-Term	2018	Ensayo controlado aleatorio	137		

		Weight Loss in Patients With Obesity				Placebo (n=68)	F:86.8% M:13.2%	6.6% a las 52 semanas	Constipación 4.41% Fatiga 17.65% Cefalea 10.29%			
Bohula et al (57)	Canada	Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients	2018	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	12000	Lorcaserin (n=6000)	Diabetes (n=3385)	F:39.9% M:60.1%	2.9kg al año	Fatiga 1.1% Cefalea: 0.6% Nausea: 0.6% Mareo: 1.3%	No reportado en el estudio	Q1
							Pre diabetes (n=2015)	F:26.8% M:73.2%	3.2kg al año			
							Normoglicemico (n=600)	F:37% M:63%	4 kg al año			
						Placebo (n=6000)	Diabetes (n=3431)	F:40.7% M:59.3%	2.3kg al año	Fatiga 0.1% Cefalea: 0.3% Nausea: 0.3% Mareo: 0.3%		
							Pre diabetes (n=1976)	F:29.6% M:70.4%	2.5kg al año			
							Normoglicemico (n=593)	F:34.2% M:65.8%	2.6kg al año			

IMC: Índice de Masa Corporal, VO: Vía Oral, BID: dos veces al día, TID, tres veces al día, QD: cada día, BLOOM: Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management, BLOOM-DM Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus

Realizado por: Jaime Jerves

Fujioka et al en su revisión sistemática detalló que en el estudio BLOOM del año 2010, con una muestra de 3182 pacientes donde se comparó el uso de lorcaserina de 10mg dos veces al día con placebo, determinó que al año el grupo que utilizó el fármaco tuvo una pérdida del 5.87% de su peso corporal, en cambio el placebo con una pérdida de 2.20% de su peso al año del estudio, como efectos secundarios de la lorcaserina se presentó constipación 6.65%; 4.04%, diarrea 6.84%; 5.37%, náusea 7.47% ; 5.37%, fatiga 5.96%; 3.03% y cefalea 18.02%;11.05% respectivamente para cada grupo, con el estudio BLOSSOM con 4008 pacientes, hubo 3 grupos de control. Al primer grupo se le suministró lorcaserina 10mg VO BID, donde se evidenció una pérdida de peso de 5.84% del peso corporal a las 52 semanas, con efectos secundarios como constipación con un 4.99% de los participantes, diarrea con un 6.12%, náusea con 9.05%, fatiga con 8.36% y cefalea con un 15.61%. Al segundo grupo con lorcaserina 10mg VO QD con una pérdida de peso de 4.75% a las 52 semanas, con efectos secundarios como constipación con un 5.12% de los participantes, diarrea con un 6.62%, náusea con 7.62%, fatiga con 6.62% y cefalea con un 15.61%. Al tercer grupo se le suministró el placebo con una pérdida de peso de 2.84% a las 52 semanas, con efectos secundarios como constipación con un 3.81% de los participantes, diarrea con un 5.87%, náusea con 5.31%, fatiga con 4.12% y cefalea con un 9.18%. En el estudio BLOOM-DM se observó grupos como en el anterior con las mismas indicaciones con pérdidas de peso de 4.54%, 4.97% y 1.48% a las 52 semanas para cada grupo, con efectos secundarios similares, además recalco que se contraindica su uso en periodo de gestación, y que se evite el uso de este fármaco conjuntamente con agentes que afectan a las vías de la serotonina y medicamentos que son sustratos del CYP 2D6 (55).

Pearl et al evidenció que la edad media de los participantes era de  $46,1 \pm 10,1$  años, y el IMC medio al inicio del estudio era de  $40,8 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>. En la semana 14, los participantes perdieron una media del  $9,3 \pm 2,9\%$  del peso inicial ( $10,7 \pm 4,0$  kg). En la semana 52 del ECA de mantenimiento de la pérdida de peso (es decir, 66 semanas en total), los participantes tratados con lorcaserina mantuvieron una pérdida media del  $7,8 \pm 0,8$  por ciento del peso corporal inicial ( $9,4 \pm 0,9$  kg), medido desde el inicio del programa de LCD, en comparación con el  $6,6 \pm 0,9$  por ciento ( $7,5 \pm 1,0$  kg) para los que recibieron placebo. Los pacientes tratados con lorcaserina lograron una mayor pérdida de peso en la semana 24 del ECA que los

participantes que recibieron placebo (11,7 frente a 8,4% del peso corporal inicial,  $p < 0,01$ ), pero no se encontraron diferencias significativas en la semana 52 ( $p = 0,32$ ) (56).

Bohula et al determino que en el estudio CAMELLIA-TIMI 61 al año, se había producido una pérdida de peso de al menos el 5% en 1986 de 5135 pacientes (38,7%) del grupo de lorcaserina y en 883 de 5083 (17,4%) del grupo de placebo (odds ratio, 3,01; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,74 a 3,30;  $P < 0,001$ ). Los pacientes del grupo de lorcaserina tenían valores ligeramente mejores con respecto a los factores de riesgo cardíaco (incluidos la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el control glucémico y los lípidos) que los del grupo de placebo. Durante una mediana de seguimiento de 3,3 años, la tasa del resultado primario de seguridad fue del 2,0% al año en el grupo de lorcaserina y del 2,1% al año en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,99; IC del 95%, 0,85 a 1,14;  $P < 0,001$  para la no inferioridad); la tasa de eventos cardiovasculares ex de eventos cardiovasculares mayores fue del 4,1% al año y del 4,2% al año, respectivamente (cociente de riesgo, 0,97; IC del 95%, 0,87 a 1,07;  $P = 0,55$ ). Los acontecimientos adversos de especial interés fueron poco frecuentes, y las tasas fueron en general similares en los dos grupos, excepto un mayor número de pacientes con hipoglucemia grave en el grupo de lorcaserina (13 frente a 4,  $P = 0,04$ )(57).

## **LIRAGLUTIDA EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD**

Tres artículos se incluyeron para determinar la eficacia de la liraglutida para tratamiento de la obesidad, el estudio de Cuomo(58) fue de tipo retrospectivo, el estudio de O'neil(59), fue un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego controlado con placebo y semaglutida, el estudio de Tian(60) también fue un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, los 2 ensayos aleatorizados evidenciaron una pérdida de peso mayor en el activo, comparado con el placebo, el estudio de Cuomo y O'neil evidencio efectos secundarios especificos como nausea, diarrea, constipación, vomito, disminución del apetito y cefalea, en cambio el estudio de Tian sol reporto los efectos adversos como molestias gastrointestinales leves, los 3 artículos son de alta calidad, los estudios de Cuomo y O'neil pertenecen al Q1 según el scimago Journal Rank, y el de Tian pertenece al Q2, como se observa en la tabla 5, ninguno de los estudios reporto interacciones.

**TABLA 5 LIRAGLUTIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Autor	País	Título del Estudio	Año de publicación	Diseño del Estudio	Participantes	Tratamiento	Sexo	Porcentaje de pérdida de peso	Efectos secundarios	Interacciones	Quartil	
Cuomo et al(58)	Italia	Feasibility, Adherence and Efficacy of Liraglutide Treatment in a Sample of Individuals With Mood Disorders and Obesity	2019	Estudio retrospectivo	29 pacientes con trastorno bipolar o depresivo mayor que recibieron liraglutida.	Liraglutida	F:80% M:20%	1 mes: 3.37% 3 meses: 7.95% 6 meses: 10.20%	Aumento de la amilasa y lipasa, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Nueve de los 29 pacientes (31%) no informaron de ningún efecto secundario, diez (34%) informaron de un efecto secundario, siete (24,14%) informaron de dos efectos secundarios y 3 (10%) informaron de tres efectos secundarios	No se reportó en el estudio	Q1	
O'neil et al(59)	Reino Unido	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	2018	Ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y activo	957 participantes escogidos al azar	Semaglutida (n= 718)	0.05mg (n =103)	F:65% M:35%	6.66 kg	Nausea: 31% Diarrea: 19% Constipación: 13% Vomito: 8% Disminución del apetito: 8% Cefalea: 7%	No se reportó en el estudio	Q1
							0.1mg (n=102)	F:65% M:35%	9.34 kg	Nausea: 41% Diarrea: 25% Constipación: 22% Vomito:18% Disminución del apetito: 17% Cefalea: 15%		
							0.2mg (n=103)	F:64% M:36%	12.30 kg	Nausea: 44% Diarrea: 34% Constipación: 25% Vomito: 18% Disminución del apetito: 13% Cefalea: 10%		
							0.3mg (n=103)	F:64% M:36%	12.45 kg	Nausea: 42% Diarrea: 26% Constipación: 17% Vomito: 11% Disminución del apetito: 13%		

									Cefalea: 10%		
						0.4mg (n=102)	F:65% M:35%	15.15 kg	Nausea: 48% Diarrea: 38% Constipación: 24% Vomito: 19% Disminución del apetito: 14% Cefalea: 21%		
						0.3mg FE (n=102)	F:65% M:35%	12.54 kg	Nausea: 54% Diarrea: 27% Constipación:19% Vomito: 21% Disminución del apetito: 18% Cefalea: 14%		
						0.4mg FE (n=103)	F:65% M:35%	17.36 kg	Nausea:49% Diarrea:27% Constipación:28% Vomito:22% Disminución del apetito:19% Cefalea:11%		
						Liraglutida 3 mg (n=103)	F:65% M:35%	8.47 kg	Nausea:45% Diarrea:28% Constipación:23% Vomito:11% Disminución del apetito:12% Cefalea:15%		
						Placebo (n=136)	F:65% M:35%	2.48 kg	Nausea:18% Diarrea:12% Constipación:4% Vomito:4% Disminución del apetito:4% Cefalea:11%		
Tian et al(60)	China	Efficacy of liraglutide in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease	2018	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con activo	127 pacientes con DMT y enfermedad de hígado graso no alcohólico en el Hospital Yangang de China.	Liraglutida (n=52)	F:21 M:31	-2.31 IMC a las 12 semanas	Reacciones Intestinales leves:17.30%	No reportado en el estudio	Q2
						Metformina (n=75)	F:32 M:43	-0.69 IMC a las 12 semanas	Reacciones Intestinales leves: 5.33%		

IMC: Índice de Masa Corporal, VO: Vía Oral, BID: dos veces al día, TID, tres veces al día, QD: cada día, FE=fast (2-weekly) dose escalation (FE= escalada de dosis rápida (2 semanas)).

Realizado por: Jaime Jerves

Cuomo et al en su estudio incluyó a 29 pacientes diagnosticados con trastornos del estado de ánimo y tratados en el Centro Médico de la Universidad de Siena, Italia. En el 1 mes después de iniciar la liraglutida, se observó una pérdida de peso significativa, en promedio, los pacientes perdieron el 3,37% de su peso inicial. En el punto temporal de 3 meses, la pérdida de peso en comparación con el punto de partida siguió siendo significativamente menor ( $p = 0,0001$ ), los sujetos perdieron el 7,85% de su peso inicial aproximadamente. A los 6 meses se observó una pérdida de peso significativa en comparación con el punto de partida ( $p = 0,0010$ ), los pacientes perdieron el 10,2% de su peso inicial. Sin embargo, sólo 14 pacientes, de los 29 originales, seguían tomando liraglutida. Las razones de la interrupción entre los 15 participantes del estudio que no completaron los 90 días de tratamiento se debieron principalmente a ineficacia del tratamiento y/o efectos secundarios indeseables relacionados con el uso de liraglutida. Se registraron los siguientes efectos secundarios indeseables: aumento de la amilasa y lipasa, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Nueve de los 29 pacientes (31%) no informaron de ningún efecto secundario, diez (34%) informaron de un efecto secundario, siete (24,14%) informaron de dos efectos secundarios y 3 (10%) informaron de tres efectos secundarios(58).

O'neil et al determinó que entre el 1 de octubre de 2015 y el 11 de febrero de 2016, se asignaron aleatoriamente 957 individuos (102-103 participantes por grupo de tratamiento activo y 136 en el grupo de placebo conjunto). La pérdida de peso media estimada fue de -2-3% para el grupo de placebo frente a -6-0% (0-05 mg), -8-6% (0-1 mg) -11-6% (0-2 mg), -11-2% (0-3 mg) y -13-8% (0-4 mg) para los grupos de semaglutida. Todos los grupos de semaglutida frente a placebo fueron significativos ( $p \leq 0-0010$  sin ajustar), y siguieron siendo significativos tras el ajuste por pruebas múltiples ( $p \leq 0-0055$ ). Las reducciones medias de peso corporal para 0-2 mg o más de semaglutida frente a liraglutida fueron todas significativas (-13-8% a -11-2% frente a -7-8%). La pérdida de peso estimada del 10% o más se produjo en el 10% de los participantes que recibieron placebo en comparación con el 37-65% que recibió 0-1 mg o más de semaglutida ( $p < 0-0001$  frente a placebo). Los efectos adversos más frecuentes fueron síntomas gastrointestinales relacionados con la dosis, principalmente náuseas, como se había observado anteriormente con los agonistas de los receptores del GLP-1. A pesar que en este estudio el principalmente estudiado es la semaglutida, se

evidencia que con el uso de liraglutida, la pérdida de peso es mayor en comparación con el placebo(59).

Tian et al realizo un ensayo con 127 pacientes que padecían una DMT2 complicada con enfermedad de hígado graso no alcohólico y fueron asignados aleatoriamente a un grupo de Lira (inyección de liraglutida: 0,6-1,2 mg/día, 12 semanas, n=52) o a un grupo de Metformina (Met) (metformina: 1000-1500 mg/día, 12 semanas, n=75). Los valores de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL y HDL), ALT, AST, índice de masa corporal (IMC), relación cintura-cadera (RCC) y proteína C reactiva aumentaron notablemente en ambos grupos, y los niveles de AST, ALT, peso, IMC, RCC y PCR (proteína C reactiva) en el grupo de Lira fueron significativamente menores que los del grupo de Met. Un análisis de la eficacia del tratamiento demostró que la liraglutida era mejor que la metformina en cuanto a su capacidad para reducir significativamente los niveles de ALT en pacientes con DMT2 combinada y enfermedad de hígado graso no alcohólico. Además, la liraglutida fue más eficaz que la metformina para mejorar la gravedad de la DMT complicada con la enfermedad del hígado graso no alcohólico, y produjo sus efectos aliviando la inflamación del hígado y mejorando la función hepática. inflamación hepática y mejorando la función del hígado(60).

### **FENTERMINA/TOPIRAMATO EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD**

Los 3 artículos presentaron metodología diferente, el de Guerdjikova et al(45) realizo un estudio prospectivo, Hsia et al(61) realizo un estudio doble ciego aleatorizado y Lei et al(62) una revisión sistematica, se demostró que a dosis más alta del fármaco, hay mayor porcentaje de pérdida de peso corporal, el estudio de Guerdjikova pertenece al cuartil 2, mientras que Hsia y Lei al cuartil 1, como se observa en la Tabla 6, los 3 evidenciaron los efectos secundarios, mientras que ninguno reporto interacciones farmacológicas.

**TABLA 6: FENTERMINA/TOPIRAMATO PARA TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Autor	País	Título del Estudio	Año de publicación	Diseño del Estudio	Participantes	Tratamiento	Sexo	Porcentaje de pérdida de peso	Efectos secundarios	Interacciones	Quartil	
Guerdjikova et al (45)	EEUU	Combination Phentermine–Topiramate Extended Release for the Treatment of Binge Eating Disorder	2018	Estudio Prospectivo	Diez participantes con TCA y obesidad o sobrepeso con al menos una al menos una complicación relacionada con el peso	Fentermina/Topiramato	F:9 M:1	4.9 kg	disgeusia (n=3), estreñimiento (n=2) sequedad de boca (n=2) y cansancio (n=2)	No reporta el estudio	Q2	
Hsia et al (61)	EEUU	A randomized, double-blind, placebo-controlled, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a fixed-dose combination of phentermine/topiramate in adolescents with Obesity	2019	Estudio doble ciego, aleatorizado	42 adolescentes de 12 a 17 años, IMC ≥95º percentil para edad y sexo, y las chicas debían ser sexualmente inactivas o estar utilizar un método anticonceptivo adecuado	Placebo	No reporta el estudio	+1.06%	50%	Los acontecimientos específicos notificados por dos o más participantes incluyeron dolor de cabeza, parestesia, hipoestesia, sequedad de boca, disminución de la apetencia e insomnio	No reporta el estudio	Q1
						PHEN/TPM 7,5 mg/46mg		-3.72%	40%			
						PHEN/TPM 15 mg/92 mg		-4.90%	76.9%			
Lei et al(62)	China	Efficacy and Safety of Phentermine/Topiramate in Adults with Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta- Analysis	2020	Revisión Sistemática	6 estudios realizados en población adulta con IMC >25, en tratamiento de monoterapia de Fentermina/Topiramato en comparación con un placebo, que en sus resultados incluyeran pérdida de peso, disminución de la circunferencia abdominal, efectos adversos de la fentermina/topiramato, con duración mayor a 4 semanas	PHEN/TPM 3.75/23mg	No reporta el estudio	7.73kg	Disgeusia (RR = 8,86; IC del 95%: 5,65, 13,89) Parestesia (RR = 8,51; IC del 95%: 6,20, 11,67) Sequedad de boca (RR = 6,71; IC del 95%: 5,03, 8,94) Trastornos de la atención (RR = 4. 48, IC 95%: 2,39, 8,41) Irritabilidad (RR = 4,10, IC 95%: 2,29, 7,33) Hipoestesia (RR = 3,81, IC 95%: 1,32, 11,00) Estreñimiento (RR = 2,43, IC 95%: 2,02, 2,93) Mareos (RR = 2,26, IC 95%: 1,72, 2,98).	No reporta el estudio	Q1	
						PHEN/TPM 7.5/46mg		7.27kg				
						PHEN/TPM 15/92mg		8.35kg				

IMC: Índice de Masa Corporal, VO: Vía Oral, BID: dos veces al día, TID, tres veces al día, QD: cada día, PHEN/TPM: Phentermine/Topiramato

Realizado por: Jaime Jerves

Guerdjikova et al en su artículo determino que 10 participantes se inscribieron y recibieron al menos una dosis de fentermina-topiramato. Siete participantes completaron el ensayo de 12 semanas. Los participantes mostraron una reducción de peso media de 4,9 (1,2) kg en el análisis longitudinal primario ( $p < 0.01$ ). El peso corporal medio disminuyó de forma constante desde el inicio hasta el final del estudio. También se observaron reducciones significativas en IMC. Los acontecimientos adversos más comunes comunicados por los participantes fueron disgeusia ( $n=3$ ), estreñimiento ( $n=2$ ), sequedad de boca ( $n=2$ ) y cansancio ( $n=2$ ) Ningún participante tuvo un cambio clínicamente significativo en cualquiera de estos parámetros. Además, ningún participante mostró síntomas de abuso o abstinencia de la medicación(45).

Hsia et al Comparando todos los participantes de su estudio con una observación al inicio y al día 56, el cambio de peso desde el inicio al día 56 fue de +1,06% para el grupo de placebo (aumento de peso), -3,72% para el grupo de PHEN/TPM 7,5 mg/46 mg y -4,96% para el grupo de PHEN/TPM 15 mg/92 mg. La diferencia en el cambio porcentual de peso desde el inicio fue de -6,02% (IC 95%: -8,43 a -3,61) entre la dosis máxima y el placebo, -4,78% (IC 95%: -7,09 a -2,48) entre la dosis media y el placebo, y -1,24% (IC 95%: -3,53 a 1,04) entre la dosis máxima y la media. (61).

Lei et al realizo una revisión sistemática que incluyo 6 estudios, demostró que la fentermina/topiramato en dosis de 3.75/23mg obtuvo una pérdida de peso media fue de 7.73kg (IC del 95%: 6,60, 8,85) y hubo heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 82,1\%$ ). En comparación con el grupo de placebo; la pérdida de peso media estimada del grupo de 7,5/46 mg fue de 7,27 kg (IC del 95%: 6,40, 8,13), y no se detectó una heterogeneidad significativa ( $I^2 = 35,8\%$ ). La pérdida de peso media estimada del grupo de 15/92 mg fue de 8,35 kg (IC del 95%: 6,92, 9,79), y se detectó heterogeneidad ( $I^2 = 87,5\%$ ). Para los sujetos que utilizaron fentermina/topiramato durante 56 semanas, la pérdida de peso media estimada fue de 8,07 kg (IC del 95%: 6,14, 9,99), y se detectó heterogeneidad ( $I^2 = 90,4\%$ ). Los acontecimientos adversos más comunes fueron Disgeusia, Parestesia, Sequedad de boca, seguido de Alteración de la atención, Irritabilidad, Hipoestesia, Estreñimiento, Mareos(62).

## **NALTREXONA /BUPROPIÓN EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD**

Los 3 artículos presentaron metodología diferente, el de Guerdjikova et al (63) realizó un estudio prospectivo, Halseth et al (64) Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto, y Bajaj et al (65) un Análisis agrupado y post-hoc de estudios, se evidenció que con el uso del fármaco, la pérdida de peso fue mayor en comparación con el placebo, y que a la pérdida de peso es directamente proporcional al tiempo del uso de la naltrexona/bupropion, es decir a mayor tiempo de uso, más porcentaje de pérdida de peso, 2 de los estudios (63,64), reportaron los efectos adversos y 1 no (65), la calidad de estos artículos fue verificada en el scimago journal rank y 1(64) pertenece a cuartil 3 y los otros a cuartil 1, como se muestra en la Tabla 7.

**TABLA 7: NALTREXONA /BUPROPIÓN EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD**

Autor	País	Título del Estudio	Año de publicación	Diseño del Estudio	Participantes	Tratamiento	Sexo	Porcentaje de pérdida de peso	Efectos secundarios	Interacciones	Quartil
Guerdjikova et al (63)	EEUU	Concurrent Improvement in Both Binge Eating and Depressive Symptoms with Naltrexone/Bupropion Therapy in Overweight or Obese Subjects with Major Depressive Disorder in an Open-Label, Uncontrolled Study	2017	Estudio Prospectivo	23 pacientes de 18 a 65 años; con IMC de $\geq 27$ a $\leq 43$ kg/m <sup>2</sup> ; un trastorno de ansiedad mental, sin rasgos psicóticos, según los criterios del DSM-IV; y una puntuación IDS-SR >26 en el momento del cribado.	Naltrexone-Bupropion	F:100%	Semana 4 - 2.3%	Náuseas (n = 12; 48%) Estreñimiento (n = 8; 32%) Dolor de cabeza (n = 8; 32%) Insomnio (n = 8; 32%), Mareos (n = 7; 28%) Sofocos (n = 7; 28%)	No reportadas en el estudio	Q1
								Semana 8 - 3.6%			
								Semana 12 - 6.1%			
								Semana 24 - 9.2%			
Halseth et al (64)	EEUU	Quality of life, binge eating and sexual function in participants treated for obesity with sustained release naltrexone/bupropion	2018	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto	242 participantes masculinos y femeninos adultos, de entre 18 y 60 años, con un IMC inicial de 30-45 kg m <sup>2</sup> (obesidad) o 27-45 kg m <sup>2</sup> (sobrepeso) con dislipidemia y/o hipertensión controlada fueron elegibles para la inclusión en el estudio.	NB+CLI (n=153)	F:80% M:20%	Semana 26 -9.46%	náuseas (10,5%); ansiedad (3,3%); y dolor de cabeza, hipertensión, insomnio y palpitaciones (1,3% cada uno).	No reportadas en el estudio	Q3
						UC (n=89)	F:87% M:13%	Semana 26 -0.94%			
Bajaj et al (65)	Canada	Extended-release naltrexone/bupropion and liver health: Pooled, post hoc analysis from four randomized controlled trials	2021	Análisis agrupado y post-hoc de estos estudios	2.073 sujetos de los cuatro ensayos del COR	NB (n=1310)	No reportado en el estudio	Semana 56 -8.8%	No reportado en el Estudio	No reportado en el Estudio	Q1
						Placebo (n=763)		Semana 56 -3.1%			

IMC: Índice de Masa Corporal, VO: Vía Oral, BID: dos veces al día, TID, tres veces al día, QD: cada día NB: Naltrexone-Bupropion, CLI, comprehensive lifestyle intervention (intervención integral en el estilo de vida), UC: Usual Care (Atención habitual)

Realizado por: Jaime Jerves

Guerdjikova et al menciona en su estudio, el cual estuvo formado por 23 pacientes de sexo femenino, entre edades de 18 a 65 años, la media (DE) del IMC era de 35,3 (4,2) kg/m<sup>2</sup>, para el primer seguimiento las participantes redujeron a 20 con una media de pérdida de peso de 2.3%, para la semana 8 las participantes fueron 17, con una media de reducción de 3.6%, para la semana 12, quedaban 14 pacientes con una media de 6.1%, y para el último control a las 24 semanas redujo a 13 participantes, con una media de 9.2%. La pérdida de peso no se correlacionó con el cambio en la puntuación BES en ningún momento. Como se informó anteriormente [25], los acontecimientos adversos más comunes notificados durante el estudio fueron náuseas (n = 12; 48%), estreñimiento (n = 8; 32%), dolor de cabeza (n = 8; 32%), insomnio (n = 8; 32%), mareos (n = 7; 28%) y sofocos (n = 7; 28%) (63).

Halseth et al en su estudio los participantes en NB + CLI y UC perdieron el 9,46 y el 0,94%, respectivamente, del peso corporal inicial en la semana 26 (p < 0,0001). Los participantes de NB + CLI tuvieron mayores mejoras en la puntuación total de Impact of Weight on Quality of Life-Lite que los participantes de UC (P < 0,0001). En los participantes con puntuaciones moderadas/graves en la Escala de Atracónes en el BL, el 91% de los participantes NB + CLI y el 18% de los participantes UC experimentaron mejoras categóricas. En los participantes con disfunción sexual definida por la Escala de Experiencias Sexuales de Arizona en la BL, el 58% de los participantes con NB + CLI y el 19% de los participantes con CU dejaron de cumplir los criterios de disfunción en la semana 26. Los acontecimientos adversos más frecuentes que condujeron a la interrupción antes de la semana 26 en NB + CLI incluyeron náuseas (10,5%); ansiedad (3,3%); y dolor de cabeza, hipertensión, insomnio y palpitaciones (1,3% cada uno)(64).

Bajaj et al determinó que la pérdida de peso sostenida mejora la histología del hígado en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Este análisis post hoc de cuatro ensayos controlados aleatorios de fase III de 56 semanas investigó si la naltrexona y el bupropión de liberación prolongada (NB) afectan a la alanina aminotransferasa (ALT) y al índice de fibrosis-4 (FIB-4) en adultos con sobrepeso u obesidad. Dos mil setenta y tres sujetos (NB = 1310; placebo = 763; 79,0% mujeres; 81,6% caucásicos) tenían un peso medio inicial de 101 kg, un índice de masa corporal de 36,2 kg/m<sup>2</sup>, ALT de 26,9 UI/L y FIB-4 de 0,79. A las 56 semanas,

los sujetos tratados con NB experimentaron una mayor pérdida de peso que los tratados con placebo (8,7 frente a 3,2 kg, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). La pérdida de peso, independientemente del tratamiento, se asoció a una mejora de la ALT y la FIB-4 ( $p < 0,0001$ ). Hubo un efecto significativo e independiente del NB en el cambio respecto al valor inicial del FIB-4 ( $p < 0,0001$ ), pero no en el caso de la ALT ( $p = 0,54$ ). La pérdida de peso asociada a la NB puede mejorar la salud del hígado al normalizar los valores de ALT en aquellas personas con niveles iniciales elevados(65).

### **FENTERMINA EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD**

Se incluyó 3 artículos; 2 de ellos fueron de tipo retrospectivo Lewis et al(66) y Elhag et al(67) y el de Márquez-Cruz fue de tipo prospectivo, con estos se evidenció que a mayor dosis y tiempo de uso mayor porcentaje de pérdida de peso corporal, el estudio de Lewis et al no reportó los efectos secundarios, mientras que con Elhag y Marquez-Cruz estos efectos secundarios fueron malestares gastrointestinales, cefalea y palpitaciones, en cuanto a la calidad 2 pertenecen al cuartil 1 y uno al cuartil 3 como se presenta en la Tabla 8.

**TABLA 8: EFICACIA DE LA FENTERMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Autor	País	Título del Estudio	Año de publicación	Diseño del Estudio	Participantes	Tratamiento	Sexo	Porcentaje de pérdida de peso		Efectos secundarios	Interacciones	Quartil
Lewis et al (66)	EEUU	Safety and Effectiveness of Longer-Term Phentermine Use: Clinical Outcomes from an Electronic Health Record Cohort	2019	Estudio de cohorte retrospectivo	13 972 adultos del plan de salud de 18 a 64 años con un "primera" toma de fentermina (dosis ≤ 37,5 mg/d) entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de septiembre de 2015	Fentermina	F:84%	1 episodio <112 días (n=6.764)	24 meses -0.16%	No reportado en el estudio	No reportado en el estudio	Q1
								1 episodio 112-365 días (n=1703)	-1.71%			
								1 episodio >365 días (n=144)	-7.56%			
								2 o + episodios <112 días (n=2938)	-0.26%			
								2 o + episodios >112 días (n=2423)	-3.48%			
Márquez-Cruz et al (68)	Mexico	Three- and six-month efficacy and safety of phentermine in a Mexican obese population	2021	Estudio prospectivo, multicéntrico y abierto	932 adultos obesos	Fentermina 15mg (n=400)	F:82.3% M:17.8%	3 meses 4.5kg	Sequedad de boca, estrés, aumento del apetito, dolor en las extremidades, estrías, ansiedad, estreñimiento, dolor de espalda, polidipsia y mareos	No Reporta en el estudio	Q3	
								6 meses 6.9kg				
						Fentermina 30mg (n=532)	F:77.3% M:22.7%	3 meses 5.8kg				
								6 meses 8.4kg				
Elhag et al (67)	Qatar	Lorcaserin vs. Phentermine among non-surgical and surgical obese patients: Anthropometric, glycemic, lipid, safety and cost outcomes	2019	Estudio retrospectivo	129 pacientes >18 años, IMC>27	Qx (n=46)	Fentermina (n=19)	F:94.7% M:5.3%	7.68%	Palpitaciones 6% con uso de Fentermina Cefalea 5.9% con el uso de Lorcaserin	No reporta el estudio	Q1
							Lorcaserina (n=27)	F:92.6% M:7.4%	1.81%			
						No Qx (n=83)	Fentermina (n=48)	F:77.1% M:22.9%	8.42%			
							Lorcaserina (n=35)	F:88.6% M:11.4%	2.98%			

IMC: Índice de Masa Corporal, VO: Vía Oral, BID: dos veces al día, TID, tres veces al día, QD, Qx: Paciente operado, No Qx: No operado

Realizado por: Jaime Jerves

Lewis et al en su estudio del 2019 con una población de 13972 pacientes entre 18 y 64 años con mínimo una prescripción de fentermina, por un periodo de 3 meses, determina que este es un fármaco efectivo para la pérdida de peso, donde variaba el tiempo de duración del tratamiento, dividió su estudio en 5 grupos; el primero incluyó 6764 pacientes con tratamiento que duró  $\leq 112$  días, con una media a los 24 meses fue de 0.16%, el segundo con 1703 pacientes con un tiempo de tratamiento  $>112$  días y  $<365$ , con una media 1.71%, el tercer grupo con 144 pacientes con un tratamiento  $>365$  días, con una media de 7.56%, el cuarto grupo incluyó 2938 pacientes con un tratamiento intermitente en donde tuvo 2 o más veces que le prescribieron fentermina, pero cada prescripción no superaba los 112 días de tratamiento, con una media de 0.26% y el quinto incluyó 2423 pacientes en tratamiento intermitente con 2 o más prescripciones del fármaco pero al menos una vez el tratamiento superó los 112 días, con una media 3.48% de pérdida de peso a los 24 meses de inicio del tratamiento, El 84% de la cohorte era de sexo femenino y el 45% de raza blanca, con una media (DE) de edad inicial de 43,5 (10,7) años y un IMC de 37,8 (7,2) kg/m<sup>2</sup>. En los modelos multivariantes, los usuarios de fentermina a largo plazo experimentaron una mayor pérdida de peso; los pacientes que usaron continuamente durante más de 12 meses perdieron un 7,4% más que el grupo de referencia a los 24 meses ( $p < 0,001$ ). (66).

Márquez-Cruz et al demostró que el tratamiento con fentermina produjo reducciones de peso, que fueron proporcionales a la dosis y a la duración del tratamiento. El grupo tratado con 15 mg de fentermina, cuya media de peso basal era de  $82,7 \pm 12,0$  kg, mostró reducciones medias de  $4,5 \pm 0,2$  kg y  $6,9 \pm 0,4$  kg, a los 3 y 6 meses de seguimiento, respectivamente; el grupo tratado con 30 mg de fentermina tenía un peso basal medio de  $86,5 \pm 12,0$  kg, con reducciones de  $5,8 \pm 0,2$  kg y  $8,4 \pm 0,4$  kg, a los 3 y 6 meses de seguimiento, respectivamente. Se notificó un mayor número de acontecimientos adversos en el grupo de fentermina de 30 mg, en comparación con el grupo de fentermina de 15 mg. Los 10 acontecimientos adversos más frecuentes fueron sequedad de boca, estrés, aumento del apetito, dolor en las extremidades, estrías, ansiedad, estreñimiento, dolor de espalda, polidipsia y mareos(68).

Elhag et al Este estudio retrospectivo recuperó las historias clínicas de todos los pacientes (de enero de 2013 a junio de 2016) que recibieron lorcaserina o fentermina durante 3 meses. El estudio evaluó los cambios antropométricos, glucémicos y lipídicos, así como los efectos secundarios y el coste de los medicamentos entre los pacientes con sobrepeso y obesidad no quirúrgicos (n = 83) y quirúrgicos (n = 46). A los 3 meses, entre el grupo no quirúrgico, los pacientes de Fentermina tuvieron un mayor porcentaje de pérdida de peso total (TWL%) ( $7,65 \pm 8,26$  frente a  $2,99 \pm 3,72\%$ ,  $p = 0,003$ ), y una mayor reducción del IMC ( $-3,16 \pm 3,63$  frente a  $-1,15 \pm 1,53$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,003$ ) que Lorcaserin. Dentro del grupo quirúrgico, los pacientes de Lorcaserin presentaron un TWL% significativamente menor ( $1,86 \pm 5,06$  frente a  $7,62 \pm 9,80\%$ ,  $p = 0,012$ ), y una reducción del IMC menor ( $-0,74 \pm 1,80$  frente a  $-3,06 \pm 4,08$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,012$ ) que Phentermine. La lorcaserina mostró mejoras significativas en el colesterol total y en el LDL sólo entre los pacientes quirúrgicos con una reducción de peso significativa ( $\geq 5\%$  TW). Ambos medicamentos no se asociaron a mejoras glucémicas entre los grupos no quirúrgicos y quirúrgicos. La fentermina tuvo un poco más de efectos secundarios, pero fue menos costosa(67).

## **USO DE FARMACOS ASOCIADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Se encontró 2 publicaciones realizadas en los últimos 5 años, con alta calidad científica, las dos pertenecientes a cuartil 1, en donde el uso de fármacos asociados, el primero de Tronieri et al(46) quien comparo la Liraglutida+ Fentermina con el placebo, tuvo una mayor eficacia para obtener una pérdida de peso, comparado con el uso de liraglutida+Placebo, en cambio Smith et al (36) comparo el uso de la lorcaserina dos veces al dia, con el uso de lorcaserina BID+ Fentermina QD o BID, donde se evidenció que la asociación de estos fármacos obtuvo un mayor porcentaje de pérdida de peso corporal si se utilizaba la lorcaserina y la fentermina 2 veces al dia, los dos estudios reportaron los efectos adversos, pero no las interacciones como se ve en la tabla 9.

**TABLA 9: USO DE FÁRMACOS COMBINADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.**

Autor	País	Título del Estudio	Año de publicación	Diseño del Estudio	Participantes	Tratamiento	Sexo	Porcentaje de pérdida de peso	Efectos secundarios	Interacciones	Quartil
Tronieri et al (46)	EEUU	Effects of Liraglutide Plus Phentermine in Adults with Obesity Following 1 Year of Treatment by Liraglutide Alone: A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial	2019	Ensayo aleatorio, doble ciego	45 de un estudio previo con una duración de 1 año, a partir de la semana 53 se añadió aleatoriamente la fentermina y el placebo	Liraglutide + Placebo (n=23)	F:78.3%	De la semana 53 a la 65 -0.1% Total 14.2%	Lesion Musculo Esqueletica 21.7% Reflujo Gastr-esofagico 4.3% Diarrea 4.3% Sequedad de Boca 8.7% Gastroenteritis 4.3% Nauseas 4.3%	No reportado en el estudio	Q1
						Liraglutide + Fentermina (n=22)	F:72.7%	De la semana 53 a la 65 -1.6% Total 12.4%	Lesion Musculo Esqueletica 4.5% Reflujo Gastr-esofagico 13.6% Diarrea 9.1% Sequedad de Boca 4.5% Gastroenteritis 9.1% Nauseas 9.1%		
Smith et al (36)	EEUU	Coadministration of Lorcaserin and Phentermine for Weight Management: A 12-Week, Randomized, Pilot Safety Study	2017	Aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos	235 Hombres y mujeres de 18 a 60 años, con IMC de 30 kg/m2 o de 27 a 29,9 kg/m2 con 1 comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, apnea del sueño)	Lorcaserin BID (n=78)	F:87.2% M:12.8%	3.3%	Dolor de cabeza 17,9% Fatiga 10,3% Insomnio 9% Boca seca 6,4% Diarrea 6,4% Tos 6,4% Estreñimiento 5,1% Mareos 1.3% Náuseas 1.3%	No se reporta en el estudio	Q1
						Lorcaserin BID + Fentermina QD (n=78)	F:89.7% M:10.3%	6.7%	Dolor de cabeza 9% Fatiga 3.8% Insomnio 5,1% Boca seca 26,9% Diarrea 2,6% Estreñimiento 9% Mareo 5,1% Náuseas 6,4%		
						Lorcaserin BID + Fentermina BID (n=79)	F:78.5% M:21.5%	7.2%	Dolor de cabeza 13,9% Fatiga 6,3% Insomnio 2,5% Boca seca 22,8% Tos 2,5% Estreñimiento 13,9% Mareos 10,1% Náuseas 7,6%		

IMC: Índice de Masa Corporal, VO: Vía Oral, BID: dos veces al día, TID, tres veces al día, QD

Realizado por: Jaime Jerves

Tronieri et al, Al final de su estudio de extensión de 12 semanas (semana 65), los grupos de liraglutida-placebo y liraglutida-fentermina tuvieron una pérdida media ( $\pm$ SEM) de  $0,1\pm 0,5\%$  y  $1,6\pm 0,6\%$  del peso de reasignación, respectivamente. La diferencia entre los grupos en la semana 65 no fue estadísticamente significativa (DM=1,4%; IC 95%: -0,1 a 3,0%; p=0,073). Muestra el porcentaje medio de reducción de peso en cada visita médica durante el estudio de extensión. En las semanas 55, 57 y 61, los participantes de liraglutida-fentermina perdieron un porcentaje significativamente mayor de peso en la reasignación que los participantes asignados a liraglutida-placebo. Sin embargo, las diferencias absolutas en la pérdida de peso entre los grupos fueron modestas en estos momentos (es decir, del 0,7% al 1,6%). En la semana 65, un (4,3%) participante de liraglutida-placebo y dos (9,1%) participantes de liraglutida-fentermina perdieron  $\geq 5\%$  del peso de reasignación. Ningún participante de ninguno de los dos grupos perdió  $\geq 10\%$  del peso de la reasignación. Un total de 16 (69,9%) participantes de liraglutide-placebo y 19 (86,4%) de liraglutide-fentermina mantuvieron toda la pérdida de peso lograda en el ensayo anterior de 1 año (p=0,125)(46).

Smith et al realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con una duración de 12 semanas con 235 pacientes que se dividieron en 3 grupos; el 1 grupo utilizó lorcaserina BID, con una pérdida de peso media de 3.3%, el 2 grupo utilizó lorcaserina BID en combinación con fentermina QD, donde la pérdida de peso media fue 6.7%, y el tercer grupo tomó lorcaserina y fentermina BID, con una pérdida de peso media de 7.2%. En este estudio los efectos adversos fueron cefalea, fatiga, insomnio, boca seca, tos, constipación, mareos y náuseas(36).

## CAPITULO VI

### DISCUSIÓN

Veinte artículos cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión general. Se identificaron tres farmacoterapias, Lorcaserina, Fentermina/topiramato, liraglutida, orlistat y naltrexona-bupropión, aprobadas por la FDA para la pérdida de peso en adultos con un IMC >25 kg/m<sup>2</sup>. Las revisiones que evaluaron el efecto del orlistat también proporcionaron datos de seguimiento sobre la glucemia en ayunas, circunferencia abdominal, la HbA1c, el colesterol total, los triglicéridos y la presión arterial sistólica y diastólica (Tabla 3). Todas las revisiones discutieron la presencia o el riesgo de eventos adversos relacionados con las farmacoterapias. En comparación con el placebo, todas las farmacoterapias fueron eficaces para reducir el peso.

Fujioka et al menciona que los estudios de pérdida de peso de fase 3, BLOOM, BLOSSOM y BLOOM DM fueron de las primeras investigaciones clínicas que evalúan los efectos de la lorcaserina, un agonista de la 5-HT<sub>2C</sub> tomado BID con dieta y ejercicio para el control de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad/diabetes con T2D (BLOOM DM) y al menos una enfermedad comórbida (hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, intolerancia a la glucosa intolerancia a la glucosa o apnea del sueño). Este análisis muestra que lorcaserina se asoció a una mayor pérdida de peso en comparación con el placebo, independientemente de la edad(55).

Shirai et al este estudio se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad del orlistat (60 mg administrados tres veces al día durante 24 semanas) en participantes japoneses sin enfermedades metabólicas a pesar de la excesiva acumulación de grasa visceral. Este es el primer informe que investiga el efecto del orlistat en la reducción de la grasa visceral en una población japonesa. Además de la reducción del área de grasa visceral, se redujeron significativamente el perímetro de la cintura, el peso corporal, el IMC y el área de grasa subcutánea, en comparación con el grupo de placebo(34).

La importancia clínica de los resultados en todas las revisiones es un punto importante a considerar. En general, las recomendaciones estándar para el uso de terapias farmacológicas para la obesidad indican que se debe esperar al

menos una reducción del 5% en el peso después de 3 meses de tratamiento(34,55,63,64,68).

En consecuencia, si no hay una reducción de al menos el 5% después de 3 meses, se debe dejar de tomar la medicación y se debe reevaluar el tratamiento de los pacientes. Los resultados demostraron que orlistat, liraglutida y naltrexona-bupropión, en comparación con el placebo, eran eficaces para lograr una reducción de peso mínima del 5% en el seguimiento de 1 año, y que la liraglutida y un fármaco no indicado (fentermina-topiramato) tenían las mayores probabilidades de lograrlo(57,60,62,63).

En todas las revisiones, el período de seguimiento osciló entre 3 y 50 meses. La evidencia también muestra que la pérdida de peso más sustancial se produce en los primeros 6 meses de tomar las terapias farmacológicas para la obesidad.

## CAPITULO VII

### CONCLUSIONES

- Se prevé que las tasas de obesidad aumenten en los próximos años, y que el subgrupo de obesidad grave (IMC >40) aumente rápidamente.
- Sin embargo, la obesidad está infra tratada en la práctica clínica.
- Los profesionales sanitarios deben reconocer la obesidad como una enfermedad y gestionarla adecuadamente, prescribiendo medicación para la pérdida de peso como tratamiento complementario a la dieta y el ejercicio cuando esté indicado. En las últimas décadas, se han puesto a disposición más opciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad. En la actualidad existen cinco agentes aprobados para el control de peso a largo plazo, así como la clase de fármacos noradrenérgicos que están aprobados para el control a corto plazo.
- El uso exitoso de la farmacoterapia para la obesidad requiere discusiones cuidadosas y centradas en el paciente entre los proveedores y los pacientes, centradas en temas como los comportamientos alimentarios y sociales del paciente, el historial médico, las preferencias financieras y las expectativas, así como los efectos secundarios conocidos de los medicamentos para la pérdida de peso.
- Estos medicamentos tienen el potencial de para de modificar el estilo de vida y afectar significativamente a la calidad de vida de innumerables personas. que padecen enfermedades crónicas derivadas del exceso de peso corporal.
- Además, los pacientes con obesidad que reciben tratamiento por otras relacionados con el peso o no, deberían recibir medicamentos que no afecten dramáticamente al peso.
- En resumen, la obesidad es una enfermedad compleja cuyo origen es multifactorial y debe ser tratada en consecuencia.

## **Bibliografía:**

1. Fernández-García JM, Rubio Herrera MA, Corio Andújar R, Santos Altozano C, Urieta Carpi JJ. Tratamiento farmacológico de la obesidad para médicos de Atención Primaria. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2019;45(8):559-65.
2. Grandone A, Di Sessa A, Umamo GR, Toraldo R, Miraglia Del Giudice E. New treatment modalities for obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):535-49.
3. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):69-84.
4. Hassapidou M, Tzotzas T, Makri E, Pagkalos I, Kaklamanos I, Kapantais E, et al. Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7- and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. *BMC Public Health*. 2017;17:126.
5. Blundell JE, Baker JL, Boyland E, Blaak E, Charzewska J, de Henauw S, et al. Variations in the Prevalence of Obesity Among European Countries, and a Consideration of Possible Causes. *Obes Facts*. 2017;10(1):25-37.
6. Talukdar D, Seenivasan S, Cameron AJ, Sacks G. The association between national income and adult obesity prevalence: Empirical insights into temporal patterns and moderators of the association using 40 years of data across 147 countries. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0232236.
7. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Gea A, Martínez-González MÁ. Prevalencia de obesidad y diabetes en adultos españoles, 1987-2012. *Med Clínica*. 2017;148(6):250-6.
8. Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en población española entre 3 y 24 años. Estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(4):290-9.
9. Ahirwar R, Mondal PR. Prevalence of obesity in India: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):318-21.

10. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98-107.
11. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):49-63.
12. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Obes Lipotoxicity*. 2017;1-17.
13. Heffron SP, Parham JS, Pendse J, Alemán JO. Treatment of Obesity in Mitigating Metabolic Risk. *Circ Res*. 2020;126(11):1646-65.
14. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66.
15. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108-20.
16. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med*. 2017;108(3):212-28.
17. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care-A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2019;20(9):1218-30.
18. Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):246-52.
19. Velazquez A, Apovian CM. Pharmacological management of obesity. *Minerva Endocrinol*. 2018;43(3):356-66.
20. Iyengar NM, Gucaip A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(35):4270-6.

21. Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1026-36.
22. 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(2):79-132.
23. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(2):110-21.
24. Milano W, De Biasio V, Di Munzio W, Foggia G, Capasso A. Obesity: The New Global Epidemic Pharmacological Treatment, Opportunities and Limits for Personalized Therapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(8):1232-43.
25. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40-66.
26. Abusnana S, Fargaly M, Alfardan SH, Al Hammadi FH, Bashier A, Kaddaha G, et al. Clinical Practice Recommendations for the Management of Obesity in the United Arab Emirates. *Obes Facts.* 2018;11(5):413-28.
27. Alligier M, Barrès R, Blaak EE, Boirie Y, Bouwman J, Brunault P, et al. OBEDIS Core Variables Project: European Expert Guidelines on a Minimal Core Set of Variables to Include in Randomized, Controlled Clinical Trials of Obesity Interventions. *Obes Facts.* 2020;13(1):1-28.
28. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:2637418.
29. Luger M, Lafontan M, Bes-Rastrollo M, Winzer E, Yumuk V, Farpour-Lambert N. Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in Children and Adults: A Systematic Review from 2013 to 2015 and a Comparison with Previous Studies. *Obes Facts.* 2018;10(6):674-93.

30. Chen KY, Brychta RJ, Abdul Sater Z, Cassimatis TM, Cero C, Fletcher LA, et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem.* 2020;295(7):1926-42.
31. Gibson JT, Norris KE, Wald G, Buchta Rosean CM, Thomas LJ, Boi SK, et al. Obesity induces limited changes to systemic and local immune profiles in treatment-naive human clear cell renal cell carcinoma. *PLoS ONE.* 2020;15(5):e0233795.
32. Gómez-Silva M, Piñeyro-Garza E, Vargas-Zapata R, Gamino-Peña ME, León-García A, de León MB, et al. Pharmacogenetics of amfepramone in healthy Mexican subjects reveals potential markers for tailoring pharmacotherapy of obesity: results of a randomised trial. *Sci Rep.* 2019;9:17833.
33. Vardanyan GS, Harutyunyan HS, Aghajanov MI, Vardanyan RS. Neurochemical regulators of food behavior for pharmacological treatment of obesity: current status and future prospects. *Future Med Chem.* 12(20):1865-84.
34. Shirai K, Fujita T, Tanaka M, Fujii Y, Shimomasuda M, Sakai S, et al. Efficacy and Safety of Lipase Inhibitor Orlistat in Japanese with Excessive Visceral Fat Accumulation: 24-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Adv Ther.* 2019;36(1):86-100.
35. Tak YJ, Lee SY. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health.* 2021;39(2):208-21.
36. Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, Zhou S, Fain R, Pilson R, et al. Coadministration of lorcaserin and phentermine for weight management: A 12-week, randomized, pilot safety study. *Obes Silver Spring Md.* 2017;25(5):857-65.
37. Sierra S, Lippold KM, Stevens DL, Poklis JL, Dewey WL, González-Maeso J. Adjunctive effect of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist lorcaserin on

- opioid-induced antinociception in mice. *Neuropharmacology*. 2020;167:107949.
38. Burke LK, Ogunnowo-Bada E, Georgescu T, Cristiano C, de Morentin PBM, Valencia Torres L, et al. Lorcaserin improves glycemic control via a melanocortin neurocircuit. *Mol Metab*. 2017;6(10):1092-102.
  39. Gustafson A, King C, Rey JA. Lorcaserin (Belviq). *Pharm Ther*. de 2013;38(9):525-34.
  40. Collins GT, Gerak LR, France CP. The behavioral pharmacology and therapeutic potential of lorcaserin for substance use disorders. *Neuropharmacology*. 2018;142:63-71.
  41. Kainerer K, Birngruber T, Rauter G, Obermüller B, Eichler J, Münzker J, et al. Chronic intrahypothalamic rather than subcutaneous liraglutide treatment reduces body weight gain and stimulates the melanocortin receptor system. *Int J Obes* 2017;41(8):1263-70.
  42. Gajahi Soudahome A, Catan A, Giraud P, Assouan Kouao S, Guerin-Dubourg A, Debussche X, et al. Glycation of human serum albumin impairs binding to the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J Biol Chem*. 2018;293(13):4778-91.
  43. Liberini CG, Lhamo R, Ghidewon M, Ling T, Juntereal N, Chen J, et al. Liraglutide pharmacotherapy reduces body weight and improves glycemic control in juvenile obese / hyperglycemic male and female rats. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):866-75.
  44. Bruen R, Curley S, Kajani S, Crean D, O'Reilly ME, Lucitt MB, et al. Liraglutide dictates macrophage phenotype in apolipoprotein E null mice during early atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:143.
  45. Guerdjikova AI, Williams S, Blom TJ, Mori N, McElroy SL. Combination Phentermine–Topiramate Extended Release for the Treatment of Binge Eating Disorder. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(5-6):17-21.

46. Tronieri JS, Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Alamuddin N, Gruber K, et al. Effects of Liraglutide Plus Phentermine in Adults with Obesity Following 1 Year of Treatment by Liraglutide Alone: A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial. *Metabolism*. 2019;96:83-91.
47. Cho A-R, Choi W-J, Kwon Y-J, Lee HS, Ahn SG, Lee J-W. Mediterranean Diet and Naltrexone/Bupropion Treatment for Weight Loss in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors and Non-Cancer Participants: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13:3325-35.
48. Patel DK, Stanford FC. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med*. 2018;130(2):173-82.
49. Naltrexone-Bupropion. En: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018
50. Naltrexone/bupropion for obesity. *Drug Ther Bull*. 2017;55(11):126-9.
51. Kulak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Safety and efficacy of naltrexone for weight loss in adult patients – a systematic review. *Arch Med Sci AMS*. 2020;17(4):940-53.
52. Lucchetta RC, Riveros BS, Pontarolo R, Radominski RB, Otuki MF, Fernandez-Llimos F, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of amfepramone and mazindol as a monotherapy for the treatment of obese or overweight patients. *Clinics*. 2017;72(5):317-24.
53. Ardissino M, Vincent M, Hines O, Amin R, Eichhorn C, Tang AR, et al. Long-term cardiovascular outcomes after orlistat therapy in patients with obesity: a nationwide, propensity-score matched cohort study. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother* 2021
54. Pamuk B, Yilmaz H, Kebapçılar L, Kirbiyik H, Alacacioğlu A, Bozkaya G, et al. The effect of orlistat and weight loss diet on plasma ghrelin and obestatin. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2018;23:95.

55. Fujioka K, Malhotra M, Perdomo C, Apovian CM. Effect of lorcaserin in different age groups: a post hoc analysis of patients from the BLOOM, BLOSSOM and BLOOM-DM studies. *Obes Sci Pract*. 2019;5(2):120-9.
56. Pearl RL, Wadden TA, Chao AM, Walsh O, Alamuddin N, Berkowitz RI, et al. Weight Bias Internalization and Long-Term Weight Loss in Patients With Obesity. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med*. 2019;53(8):782-7.
57. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire DK, Keech AC, Smith SR, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10161):2269-79.
58. Cuomo A, Bolognesi S, Goracci A, Ciuoli C, Beccarini Crescenzi B, Maina G, et al. Feasibility, Adherence and Efficacy of Liraglutide Treatment in a Sample of Individuals With Mood Disorders and Obesity. *Front Psychiatry*. 2019;9:784.
59. 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. *The Lancet*. 2018;392(10148):637-49.
60. Tian F, Zheng Z, Zhang D, He S, Shen J. Efficacy of liraglutide in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Rep* 2018
61. Hsia DS, Gosselin NH, Williams J, Farhat N, Marier JF, Shih W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a fixed-dose combination of phentermine/topiramate in adolescents with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(4):480-91.
62. Lei X-G, Lai C, Sun Z, Yang X. Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: A meta-analysis and systematic review. 2020.10.26.20215475.

63. Guerdjikova AI, Walsh B, Shan K, Halseth AE, Dunayevich E, McElroy SL. Concurrent Improvement in Both Binge Eating and Depressive Symptoms with Naltrexone/Bupropion Therapy in Overweight or Obese Subjects with Major Depressive Disorder in an Open-Label, Uncontrolled Study. *Adv Ther.* 2017;34(10):2307-15.
64. Halseth A, Shan K, Gilder K, Malone M, Acevedo L, Fujioka K. Quality of life, binge eating and sexual function in participants treated for obesity with sustained release naltrexone/bupropion. *Obes Sci Pract.* 2018;4(2):141-52.
65. Bajaj HS, Burrows M, Blavignac J, Paron E, Camacho F, Gould E, et al. Extended-release naltrexone/bupropion and liver health: Pooled, post hoc analysis from four randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):861-5.
66. Lewis KH, Fischer H, Ard J, Barton L, Bessesen DH, Daley MF, et al. Safety and Effectiveness of Longer-Term Phentermine Use: Clinical Outcomes from an Electronic Health Record Cohort. *Obesity.* 2019;27(4):591-602.
67. Elhag W, El Ansari W, Abdulrazzaq S, Elsherif M, Mustafa I. Lorcaserin vs. Phentermine among non-surgical and surgical obese patients: Anthropometric, glycemic, lipid, safety and cost outcomes. *Ann Med Surg.* 2019;45:75-81.
68. Márquez-Cruz M, Kammar-García A, Huerta-Cruz JC, Carrasco-Portugal M del C, Barranco-Garduño LM, Rodríguez-Silverio J, et al. Three- and six-month efficacy and safety of phentermine in a Mexican obese population. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021;59(8):539-48.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**JAIME EDUARDO JERVES TOGRA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105012991**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“MANEJO FARMACOLOGICO DE LA OBESIDAD”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 16 de abril de 2021



F: .....  
**JAIME EDUARDO JERVES TOGRA**  
C.I. **0105012991**