



Farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad

2022 adaptado por: Moreno Mⁱ, Farías M.ⁱⁱ

El capítulo adaptado es de: Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy in Obesity Management. (version 1, 2020).

Disponible en:

<https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>.

© 2020 Obesity Canada.

- i) ACHINUMET; Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, P. Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- ii) Centro Nuclínic, docente postgrado Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Cómo citar este documento

Farmacoterapia de la obesidad. Adaptación de la guía de práctica clínica (Coalición chilena para el estudio de la obesidad, version 1, 2022) por Moreno M, Farías M. Capítulo adaptado de: Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy in Obesity Management. (version 1, 2020).

Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>.

© 2020 Obesity Canada.

Disponible en: guiasobesidadchile.com/farmacoterapia

Fecha de consulta [Fecha].

MENSAJES CLAVE PARA EL PERSONAL DE SALUD



- No recomendamos para el tratamiento de la obesidad el uso de medicamentos que no hayan sido aprobados por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) para el manejo específico de esta patología.
- Los medicamentos aprobados para el manejo de la obesidad en Chile, en conjunto con el manejo conductual, son cuatro: liraglutida 3.0 mg, naltrexona/bupropión (Contrave®), orlistat y fentermina. Los tres primeros han demostrado ser efectivos en producir baja de peso superior a placebo por al menos un año. En algunos países existe actualmente la posibilidad de usar semaglutida 2.4 mg y la combinación de fentermina con topiramato de liberación prolongada, ambos aprobados por la FDA, ninguno de los cuales se encuentra disponible aún en Chile.
- La respuesta a los distintos medicamentos para el manejo de la obesidad es heterogénea, variando en cada paciente.

Al momento de escoger el fármaco a emplear, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Mecanismo de acción
 - Seguridad
 - Potenciales efectos adversos
 - Contraindicaciones
 - Interacciones
 - Vía de administración
 - Costo
 - Disponibilidad
- Fentermina, a pesar de ser una droga disponible desde hace muchos años (aprobada el año 1959), presenta menos estudios de efectividad y seguridad en el largo plazo. No está aprobada como monodroga para el uso a largo plazo. Sin embargo, dado su bajo costo y disponibilidad, podría ser utilizada en algunos pacientes que no presenten contraindicaciones y bajo estricta supervisión médica.

MENSAJES CLAVE PARA LAS PERSONAS CON OBESIDAD



- Los medicamentos para la obesidad pueden ayudar en el control de la obesidad cuando los cambios de estilo de vida por sí solos no han sido eficaces o sostenibles.
- Los medicamentos para la obesidad forman parte de una estrategia de tratamiento a largo plazo. Los ensayos clínicos para la farmacoterapia de la obesidad han demostrado la recuperación del peso cuando se interrumpe el tratamiento activo.^{1,2}
- Hay tres medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad a largo plazo en Chile:

liraglutida 3,0 mg, la combinación de naltrexona/bupropión en un comprimido combinado y orlistat. Estos medicamentos pueden ayudar a conseguir y mantener una pérdida de peso del 5% al 10%, y también a mejorar las complicaciones de salud asociadas al exceso de peso. Los tres fármacos cuentan con registro vigente por el ISP en Chile. Adicionalmente, en Chile se encuentra la fentermina, aprobada para el uso continuo por un periodo de solo 12 semanas.

- Los medicamentos que no están aprobados para el tratamiento de la obesidad pueden no ser seguros o eficaces y deben evitarse.

RECOMENDACIONES ADOPTADAS



1. Los medicamentos para la obesidad están indicados en pacientes con IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con complicaciones relacionadas al exceso de peso, y se prescriben en conjunto con una adecuada terapia médica nutricional, actividad física y apoyo psicológico/conductual. Puede usarse liraglutida 3.0 mg [Nivel 2a, Grado B],^{1,3,4} la combinación de naltrexona/bupropion [Nivel 2a, Grado B],⁵ u orlistat [Nivel 2a, Grado B].⁶
2. Los fármacos pueden ser útiles para la mantención de la pérdida de peso obtenida por medio de cambios del estilo de vida, y para prevenir la recuperación del peso (liraglutida 3.0 mg u orlistat) (Nivel 2a, Grado B).⁷
3. Para las personas con diabetes tipo 2 e IMC ≥ 27 kg/m², los fármacos pueden ser utilizados en conjunto con la

implementación de medidas de cambios del estilo de vida saludable, para lograr bajar de peso y alcanzar una mejoría del control metabólico: liraglutida 3.0 mg (Nivel 1a, Grado A),⁸ combinación de naltrexona/bupropion (Nivel 2a, Grado B)⁹ u orlistat (Nivel 2a, Grado B).¹⁰

4. Para las personas con prediabetes y sobrepeso u obesidad (IMC > 27 kg/m²), los fármacos pueden ser utilizados en conjunto con la implementación de medidas de cambios del estilo de vida saludable para retardar o prevenir la diabetes tipo 2: liraglutida 3.0 mg (Nivel 2a, Grado B),¹ orlistat (Nivel 2a, Grado B).¹¹
5. En aquellas personas con obesidad o sobrepeso que requieren el uso de medicamentos para otras patologías, sugerimos la elección de drogas que no se asocian a aumento del peso (Nivel 4, Grado D, Consenso).

RECOMENDACIÓN ADAPTADA

- Recomendamos el uso de liraglutida de 3,0 mg, como intervención farmacológica, en comparación a no usar para la disminución de peso corporal en el tratamiento de personas adultas que viven con sobrepeso u obesidad (Ver aquí el [resumen de la metodología](#)).

Certeza de la evidencia: Moderada

Fuerza de la recomendación: Condicional

RECOMENDACIÓN NUEVA

- Sugerimos el uso de fentermina, como intervención farmacológica, en comparación a no usar para la reducción de peso corporal en los pacientes adultos que viven con sobrepeso u obesidad (Ver aquí el [resumen de la metodología](#)).

Certeza de la evidencia: Baja

Fuerza de la recomendación: Condicional

INTRODUCCIÓN

La pérdida de peso discreta y sostenida (5%-10%) se asocia con mejoras en las comorbilidades asociadas a la obesidad.¹²⁻¹⁴ Los cambios de estilo de vida son la piedra angular del tratamiento de la obesidad. Sin embargo, los cambios en dicho comportamiento por sí solos no suelen ser suficientes para lograr los objetivos del tratamiento de la obesidad. Los cambios de estilo de vida generalmente solo consiguen una pérdida de peso del 3%-5% y la mayoría de las veces no se mantiene en el largo plazo. La farmacoterapia para la obesidad debe considerarse para disminuir el peso y mejorar los parámetros metabólicos y/o de salud cuando el cambio conductual por sí solo ha sido ineficaz, insuficiente o sin beneficio sostenido.

Este capítulo ofrece una revisión de la literatura relativa a la eficacia de los medicamentos para la obesidad actualmente aprobados en Chile. Su objetivo es informar al personal de médico en atención primaria y a especialistas sobre el uso adecuado de la farmacoterapia para la obesidad.

La farmacoterapia está indicada para el tratamiento de la obesidad en Chile para personas con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades asociadas al exceso de peso (por ejemplo, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia).

Hay tres medicamentos aprobados actualmente para el tratamiento de la obesidad a largo plazo en Chile: orlistat, liraglutida 3,0 mg y la combinación de naltrexona/bupropión. Adicionalmente, en Chile se encuentra disponible dietilpropión y fentermina, este último aprobado para el uso continuo por un periodo de solo 12 semanas. Es de nuestro conocimiento que otros medicamentos, disponibles en Chile, pero no aprobados para el tratamiento de la obesidad, se utilizan de manera no autorizada.

Este capítulo abordará cuestiones clínicas relativas a la eficacia de la farmacoterapia en personas con sobrepeso u obesidad. También resumirá las pruebas de la farmacoterapia para la obesidad entre personas con comorbilidades seleccionadas, como la diabetes tipo 2, la prediabetes, la esteatosis hepática, el síndrome de ovario poliquístico, la apnea obstructiva del sueño y la osteoartritis.

CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE LA FARMACOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Hay varios factores que deben tenerse en cuenta para determinar la elección adecuada de la farmacoterapia para los pacientes con sobrepeso u obesidad. La etiología de la obesidad es compleja y heterogénea. Los factores psicosociales, emocionales y hedónicos que contribuyen a la obesidad deben diagnosticarse y tratarse en los casos que sea posible. El mecanismo de acción, los efectos secundarios adversos, la seguridad y la tolerabilidad de cada agente deben considerarse en el contexto de las comorbilidades de cada paciente y los medicamentos existentes. El costo de

los medicamentos, así como el modo (oral vs. subcutáneo) y la frecuencia de administración pueden representar una barrera para la adherencia de los pacientes y deben conversarse con ellos antes de su empleo. Es importante evaluar los medicamentos concomitantes que su paciente está tomando como posibles factores contribuyentes al aumento de peso y considerar alternativas cuando sea apropiado.

Si no se consigue una pérdida de peso clínicamente significativa con la farmacoterapia, deben evaluarse otros factores que contribuyan a la percepción del fracaso de la misma, como la dosificación o el cumplimiento inadecuado, las barreras para el cambio conductual y los problemas psicosociales o médicos. También hay que reconocer que existe una considerable heterogeneidad en la respuesta a la farmacoterapia con cualquier agente farmacoterapéutico. Debe considerarse la posibilidad de probar otra medicación para la obesidad si no se ha conseguido un éxito clínicamente significativo en su control después de tres meses con la dosis completa/máxima tolerada y no hay otras etiologías evidentes de su causa. En la actualidad, no tenemos capacidad para predecir qué medicación beneficiará más a un paciente. Con la evolución de la medicina de precisión, que incluye la elaboración de perfiles hormonales y genéticos, es posible que en el futuro se pueda predecir qué farmacoterapia puede beneficiar más a un paciente concreto.

Se recomienda interrumpir la farmacoterapia para la obesidad si no se ha conseguido una pérdida de peso de $\geq 5\%$ después de tres meses con la dosis terapéutica. Sin embargo, se puede utilizar también la farmacoterapia para mantener la pérdida de peso conseguida con un cambio conductual o una dieta hipocalórica.^{4,7}

No se recomienda el uso de la farmacoterapia para la obesidad en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ni en mujeres que estén intentando quedar embarazadas. No hay datos disponibles para informar sobre el momento de la interrupción de la farmacoterapia para la obesidad antes de la concepción.

MECANISMO Y EFICACIA DE LA FARMACOTERAPIA APROBADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Orlistat

El orlistat, un derivado semisintético de la lipstatina, aprobado como farmacoterapia para el tratamiento de la obesidad en Chile con registro vigente por el ISP desde el año 1998¹⁵ (véase la [Tabla 1](#)). Es un inhibidor de la lipasa pancreática que inhibe la degradación de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos libres absorbibles. Como resultado, aproximadamente el 30% de los triglicéridos ingeridos se eliminan en las deposiciones.¹⁶ Hasta la fecha, el orlistat es el único medicamento disponible para la obesidad que no se dirige específicamente a los mecanismos del apetito o la saciedad.

Orlistat, en una dosis de 120 mg tres veces al día (tomada durante

o hasta una hora después de las comidas), está aprobado para la reducción de peso o la reducción del riesgo de recuperación de este tras una pérdida de peso previa en pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² o un IMC ≥ 27 kg/m² en presencia de comorbilidades (por ejemplo, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, exceso de grasa visceral).¹⁷

Una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios de orlistat 120 mg tres veces al día llegó a la conclusión de una pérdida de peso media restado el efecto placebo de -2,9% al año.⁶ Además, el 54% y el 26% de los pacientes lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$, respectivamente, en comparación con el 33% y el 14% del placebo.⁶ El orlistat ha demostrado ser eficaz para mantener la pérdida de peso después de una dieta de muy bajo valor energético durante ocho semanas, con menos recuperación de peso con el uso de orlistat en comparación con el placebo durante tres años (4,6 kg frente a 7,0 kg).⁷

El tratamiento con orlistat se asocia a efectos gastrointestinales adversos significativos, entre los que se incluyen el manchado aceitoso y las heces, flatos con secreción, la urgencia fecal y el aumento de la defecación.⁶ Estos efectos adversos pueden hacer que los pacientes que no reduzcan la ingesta de grasas en la dieta interrumpan el tratamiento. Un análisis a largo plazo de los medicamentos para la obesidad en Canadá demostró tasas de persistencia a los seis meses, al año y a los dos años del 18%, 6% y 2% con orlistat, respectivamente.¹⁸

El tratamiento con orlistat puede interferir con la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), por lo que se debe aconsejar a los pacientes que tomen un multivitamínico al menos dos horas antes o después de tomar orlistat.^{6,17} El orlistat está contraindicado en pacientes con síndrome de malabsorción crónica o colestasis. Algunos pacientes pueden desarrollar un aumento de los niveles de oxalato en la orina con el orlistat; se han notificado casos de nefropatía por oxalato con insuficiencia renal.¹⁹ También se han dado casos raros de lesiones hepáticas severas o insuficiencia hepática aguda.²⁰

Como el orlistat puede interferir con la absorción de la vitamina K, se debe vigilar estrechamente los índices internacionales normalizados cuando se coadministran anticoagulantes orales. El orlistat también puede afectar la absorción de la levotiroxina y/o de las sales de yodo; por lo que los pacientes que toman levotiroxina deben estar bajo supervisión para detectar cambios en la función tiroidea. Se ha observado una reducción de los niveles plasmáticos de ciclosporina cuando se coadministra orlistat; por lo tanto, se recomienda controlar los niveles de ciclosporina con mayor frecuencia. El orlistat puede afectar la absorción de los anticonvulsivos, por lo que los pacientes que toman anticonvulsivos deben estar bajo supervisión para detectar posibles cambios en la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones.¹⁷

La mínima pérdida de peso con orlistat por encima del placebo, así como sus frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, limitan su uso como terapia para el tratamiento de la obesidad.

Liraglutida

La liraglutida es un análogo del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) humano de administración diaria por vía subcutánea, que actúa a nivel central sobre las neuronas pro-opiomelanocortina (POMC)/CART para aumentar los niveles de saciedad y reducir el hambre, además de un efecto transitorio de enlentecimiento del vaciamiento gástrico.^{21,22}

Otros efectos de la liraglutida son aumentar la liberación de insulina y suprimir la liberación de glucagón cuando se produce elevación de los niveles de glicemia. La liraglutida está aprobada en Chile para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en dosis de 1,2 mg o 1,8 mg al día, con una eficacia terapéutica casi máxima para la reducción de la A1C en la dosis de 1,8 mg. El registro vigente del uso de liraglutida en Chile para el tratamiento de la obesidad por parte del ISP se realizó el año 2016.²³ La dosis inicial recomendada de inicio es de 0,6 mg al día, con un aumento de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar la dosis objetivo de 3,0 mg. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3,0 mg.

Entre las personas con normoglicemia o prediabetes, la liraglutida 3,0 mg en conjunto con cambios conductuales, produjo una pérdida de peso del 8,0% al año; en comparación con el 2,6% con placebo (solo se continuó con asesoramiento en los cambios conductuales). En términos de pérdida de peso categórica, el 63,2% de los pacientes con liraglutida perdieron $\geq 5\%$ de su peso corporal al año, en comparación con el 27,1% de los pacientes del grupo placebo;³ y el 33,1% y el 10,6% de los participantes perdieron más del 10% de su peso corporal con liraglutida 3,0 mg y con placebo, respectivamente. Se realizó un seguimiento a los pacientes con prediabetes hasta los tres años, con una pérdida de peso sostenida de -6,1% en el grupo con liraglutida frente a -1,9% en el de placebo.¹

Después de una pérdida de peso del -6,0% con una dieta baja en calorías, el uso de liraglutida 3,0 mg más el asesoramiento sobre los cambios conductuales redujeron el peso en un -6,2% adicional al año, en comparación con el -0,2% en el grupo de placebo (solo se continuó con el asesoramiento sobre los cambios conductuales). Un mayor número de pacientes que recibieron liraglutida 3,0 mg fueron capaces de mantener la pérdida de peso $\geq 5\%$ obtenida en el periodo de inclusión (81,4%), en comparación con los que recibieron placebo (48,9%). Un menor número de pacientes con liraglutida 3,0 mg recuperaron $\geq 5\%$ de peso corporal (1,9%), en comparación con el placebo (17,5%).⁴

En adolescentes de entre 12 y 18 años con obesidad (y el antecedente de respuesta inadecuada a cambios de estilo de vida), el uso de liraglutida 3,0 mg (o la dosis máxima tolerada), en conjunto con cambios de estilo de vida, produjo una reducción del IMC de al menos un 5% en un 43,3% de los adolescentes; en comparación con los que recibieron placebo (18,7%), y se observó una reducción del IMC de al menos un 10% en un 26,1% de los adolescentes con liraglutida en comparación con placebo (8,1%) luego de 56 semanas de tratamiento. No se identificaron nuevas advertencias de seguridad.²⁴

El efecto secundario más común de la liraglutida son las náuseas, lo cual se debe a una disminución transitoria del vaciado gástrico. Los pacientes también pueden experimentar estreñimiento, diarrea, acidez y/o vómitos. Una titulación más gradual puede ayudar a mitigar los efectos secundarios gastrointestinales, en caso de que se produzcan. El uso de liraglutida se asocia con un riesgo 1,4% mayor de cálculos biliares en comparación con el placebo.²⁵ El hecho de que la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis y, por consiguiente, de colecistitis, solo explica parcialmente la mayor tasa con liraglutida.²⁶

Existe un pequeño aumento del riesgo de pancreatitis en comparación con el placebo, y la mayoría de estos casos se observan en asociación con la enfermedad de la vesícula biliar.¹ Por esta razón, se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda (con especial énfasis en aquellos con el antecedente de pancreatitis previa) y ante la sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida. La liraglutida está contraindicada en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o con antecedentes personales de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 debido a un aumento del riesgo de cáncer medular de tiroides observado en estudios con roedores. No se han producido casos de cáncer medular de tiroides en los estudios de liraglutida en humanos.

La liraglutida retrasa el vaciado gástrico, lo que puede afectar a la absorción de los medicamentos orales administrados de forma concomitante. No se debe administrar liraglutida durante el embarazo y se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida en caso de que una paciente desee quedar embarazada o si se produce un embarazo. Dada la falta de experiencia, no se debe usar durante el periodo de lactancia. En pacientes con diabetes tipo 2 no se debe utilizar liraglutida en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1. Con el fin de reducir el riesgo de hipoglicemia, cuando se inicia el tratamiento con liraglutida en un paciente diabético tipo 2 se debe ajustar/reducir la dosis de insulina o de secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas) que se administran de forma concomitante.

Naltrexona/Bupropión

El clorhidrato de naltrexona/clorhidrato de bupropión es una combinación de dos medicamentos. La naltrexona es un antagonista de los receptores opiáceos que se ha utilizado durante décadas para el tratamiento de la dependencia del alcohol y los opiáceos. El bupropión es un antidepresivo ampliamente utilizado que inhibe la recaptación de dopamina y norepinefrina. La combinación de naltrexona (32 mg)/bupropión (360 mg) está disponible en Chile desde el año 2021.²⁷

El bupropión induce la saciedad de forma centralizada al potenciar la producción y liberación de α -hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH) y β -endorfina de las células pro-opiomelanocortina en el núcleo arqueado del hipotálamo. La naltrexona interrumpe el efecto autoinhibidor de la β -endorfina en las células pro-opiomelanocortina mediante el bloqueo de los

μ -receptores opiáceos. La naltrexona/bupropión también influye en el sistema de recompensa mesolímbico para reducir los antojos.²⁸ Este modo de acción sinérgico está respaldado por la evidencia de que el uso de bupropión o naltrexona por sí solos no conducen a una pérdida de peso clínicamente significativa.²⁹

Cada comprimido de la combinación naltrexona/bupropión contiene 8 mg de naltrexona y 90 mg de bupropión. El programa de titulación recomendado es de un comprimido diario durante la primera semana, con un aumento de un comprimido cada semana hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de dos comprimidos dos veces al día (dosis diaria total de 32 mg / 360 mg).

Entre los pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes, la combinación de naltrexona/bupropión 32 mg / 360 mg en conjunto con una dieta hipocalórica (déficit de 500 kcal/día) y ejercicio se asoció con una pérdida de peso de -6,1% en comparación a -1,3% en el placebo.⁵ Se observó una pérdida de peso $\geq 5\%$ en el 48% de los pacientes, y $\geq 10\%$ en el 25% de los pacientes, en comparación con el 16% y el 7% en los grupos de placebo, respectivamente.⁵ Un análisis combinado de tres estudios (que evaluaron la asociación de naltrexona/bupropión) descubrió que la mejora temprana en los antojos era predictivo de un mayor éxito en la pérdida de peso.³⁰

Los efectos secundarios más comunes de la combinación de naltrexona/bupropión incluyen náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, vómitos, insomnio, sequedad de boca, mareos y diarrea. Las náuseas se producen generalmente durante el período de aumento de la dosis y son transitorias.

La combinación de naltrexona/bupropión está contraindicada en pacientes con hipertensión no controlada (ver la sección Otros factores de riesgo cardiovascular). Cualquier uso de opiáceos es una contraindicación absoluta para el uso de la combinación de naltrexona/bupropión. El tratamiento con opiáceos debe interrumpirse entre siete y 10 días antes de iniciar el tratamiento con naltrexona/bupropión para evitar la precipitación de la abstinencia de opiáceos.³¹ Dado que el bupropión se asocia a un ligero aumento del riesgo de convulsiones, la asociación de naltrexona/bupropión está contraindicado en los trastornos convulsivos, la anorexia nerviosa, la bulimia o en aquellos pacientes que se someten a una interrupción brusca del alcohol, las benzodiazepinas, los barbitúricos o los antiépilépticos. La combinación de naltrexona/bupropión debe administrarse con precaución con cualquier fármaco que reduzca el umbral de las convulsiones. Los inhibidores de la monoamina (MOAI) pueden aumentar el riesgo de reacciones hipertensivas, por lo que naltrexona/bupropión no debe utilizarse en los 14 días siguientes a la toma de inhibidores de la monoamina. La combinación de naltrexona/bupropión no debe tomarse con una comida rica en grasas ($\geq 55\%$ de grasa), ya que esto aumenta significativamente la exposición sistémica al medicamento.³²

Existen múltiples interacciones farmacológicas potenciales con la combinación de naltrexona/bupropión, que se derivan del efecto del bupropión y sus metabolitos de inhibir el sistema

enzimático hepático CYP2D6. Los médicos y farmacéuticos deben estar conscientes de la importancia de evaluar las posibles interacciones farmacológicas antes de iniciar su administración. Entre los pacientes que ya están recibiendo naltrexona/bupropión, los medicamentos metabolizados por el CYP2D6 deben iniciarse en el extremo inferior de su rango de dosis recomendada con una titulación cautelosa (por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los betabloqueantes, los agentes antipsicóticos, los agentes antiarrítmicos de tipo 1C y muchos antidepresivos tricíclicos, como el citalopram, el metoprolol, la risperidona, la propafenona y la desipramina, respectivamente).³³ En el caso de los pacientes que ya están recibiendo estos medicamentos, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis al iniciar la combinación de naltrexona/bupropión. El bupropión puede reducir la eficacia del tamoxifeno, por lo que no debe utilizarse en combinación con éste.

El bupropión se metaboliza principalmente por el sistema enzimático CYP2B6. Por lo tanto, la dosis de naltrexona/bupropión no debe exceder de un comprimido dos veces al día cuando se utiliza con inhibidores del CYP2B6 (por ejemplo, ticlopidina, clopidogrel).³⁴ En aquellos pacientes que ya están recibiendo la combinación de naltrexona/bupropión, los medicamentos que son metabolizados por CYP2D6 deben ser utilizados con la menor dosis recomendada y con titulación adecuada (inhibidores de la recaptación de serotonina, betabloqueadores, agentes antipsicóticos, agentes antiarrítmicos tipo 1 C).³³ Puede producirse toxicidad en el sistema nervioso central cuando se utiliza la combinación de naltrexona/bupropión de forma concomitante con fármacos dopaminérgicos (por ejemplo, levodopa, amantadina).

Fentermina

La fentermina es una amina simpaticomimética con efecto anorexígeno, químicamente similar a la anfetamina, la cual actúa liberando noradrenalina y dopamina a nivel del sistema nervioso central. Su acción se debe a la inhibición de las neuronas del neuropéptido Y/péptido relacionado con el agutí y a un aumento del gasto energético. Los fármacos de esta clase utilizados en la obesidad se conocen comúnmente como “anorexígenos.”

En Chile, la fentermina se encuentra aprobada para su uso por un período de 3 meses, con registro vigente por el ISP desde el año 2011.³⁵ Se encuentra en presentaciones de 18,75 mg y 37,5 mg. Recientemente, se ha incorporado la fentermina de liberación prolongada en presentación de 30 mg.

Se recomienda comenzar con la menor dosis disponible y aumentarla sólo en caso de no lograr el efecto esperado. Este medicamento tiende a desarrollar tolerancia. Así también, el uso de anfetaminas y medicamentos relacionados puede estar asociado a una intensa dependencia psicológica y disfunción social grave. Por lo que es importante considerar estos factores al momento de incluir la fentermina dentro de un programa de reducción de peso.³⁶

En la literatura médica encontramos dos revisiones sistemáticas^{37,38}

y dos estudios aleatorizados que estudian el uso de fentermina en pacientes con obesidad. Los ensayos incluyeron pacientes adultos con obesidad (IMC ≥ 30). El primer ensayo referido incluyó a pacientes sin ninguna otra comorbilidad documentada,³⁹ mientras que el segundo ensayo incluyó pacientes con hipertensión y dislipidemia.⁴⁰ La intervención de interés fue el uso de fentermina 37,5 mg al día para el tratamiento de la obesidad. En ambos ensayos, los pacientes recibieron además consejería de dieta y de estilo de vida.^{39,40} La comparación fue placebo. En términos de la pérdida de peso, se observó una baja de peso promedio de 6,86 kg (IC: -12,34 a -1,37), sobre el placebo en monoterapia, luego de 12 a 14 semanas de seguimiento, dependiendo del estudio.³⁷⁻⁴⁰

Efectos adverso más comunes son estimulación del sistema nervioso central, cefalea, insomnio, aumento de la presión arterial, taquicardia y palpitaciones,⁴¹ rabdomiolisis⁴² y hemorragia intracraneana/accidente cerebrovascular.⁴³ El uso de fentermina está contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular (por ejemplo, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión no controlada), hipertiroidismo, glaucoma, estados de agitación, historial de abuso de drogas, embarazo, lactancia. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con hipersensibilidad conocida a las aminas simpaticomiméticas o en aquellos que están recibiendo o recientemente la administración de inhibidores de la monoaminooxidasa.⁴⁴

Dietilpropión (anfeparamona clorhidrato)

El dietilpropión es un agente anorexígeno cuya estructura y mecanismo de acción son similares a las del agente antidepresivo bupropión. Ambos inducen la liberación, e inhiben la recaptación, de neurotransmisores como la dopamina y norepinefrina a nivel del sistema nervioso central.⁴⁵

El dietilpropión se encuentra disponible en Chile desde el año 1960 para su uso a corto plazo, en presentaciones de 25 mg (se administra en dosis de 75 mg/día). Presenta registro vigente por el ISP desde el año 2019.⁴⁶ Sin embargo, este fármaco no se encuentra aprobado por organismos internacionales para el tratamiento de la obesidad. Cuenta con muy pocos estudios randomizados controlados, destacando un estudio del año 1963 donde se observó una baja de peso promedio de 5,9 kg, tras de administrar 75 mg de dietilpropión durante 16 semanas.⁴⁷

Los efectos adversos más comunes son: boca seca, insomnio y estimulación del sistema nervioso central.⁴⁵ La principal precaución y advertencia se relaciona con abuso y dependencia.⁴⁸

Otros tratamientos:

La combinación de fentermina y topiramato (de liberación controlada) está aprobada para la obesidad en algunos países. El mecanismo por el cual el topiramato induce la pérdida de peso no está claro y puede implicar múltiples vías. Al año, se observó una pérdida de peso del -6,6% restado el efecto placebo con la dosis más baja de 7,5 mg/46 mg, y del -8,6% con la dosis más alta

de 15 mg/92 mg.⁴⁹ El topiramato de liberación prolongada no se encuentra disponible en Chile ni tampoco la combinación de este fármaco con fentermina.

EFICACIA DE LA FARMACOTERAPIA EN LOS PARÁMETROS DE SALUD

Prevención de la diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es una complicación común de la obesidad, y su prevención es un objetivo importante en el tratamiento de la obesidad crónica. Las personas con prediabetes corren un alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, ya que alrededor del 25% de las personas con alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa evolucionan a diabetes tipo 2 en un plazo de tres a cinco años.⁵⁰ Entre las personas con prediabetes, un kilo de pérdida de peso se asocia a una reducción del riesgo relativo del 16% en el desarrollo de diabetes tipo 2.⁵¹

La farmacoterapia para el tratamiento de la obesidad puede ser beneficiosa para prevenir o retrasar el desarrollo de la diabetes tipo 2. Se evaluó orlistat para la prevención de la diabetes en un ensayo de 3305 pacientes con obesidad y tolerancia a la glucosa normal (79%) o alterada (21%). Se asignaron pacientes aleatoriamente ante cambios en el comportamiento de salud más orlistat o placebo.¹¹ Después de cuatro años de tratamiento, la incidencia acumulada de diabetes fue del 6,2% en el grupo de orlistat en comparación con el 9,0% en el de placebo, con la correspondiente disminución del 37,3% del riesgo de progresión a diabetes tipo 2. Las personas con intolerancia a la glucosa obtuvieron el mayor beneficio en términos de disminución de la tasa de progresión a diabetes tipo 2, en comparación con los participantes del estudio con normoglicemia. Un análisis secundario demostró que una mayor pérdida de peso era la razón principal para la prevención de la diabetes.¹¹

La liraglutida 3,0 mg ha demostrado ser eficiente en la prevención y retraso de la diabetes tipo 2 en personas con prediabetes. El ensayo SCALE sobre obesidad y prediabetes escogió aleatoriamente a 2.254 pacientes para que recibieran liraglutida 3,0 mg (n= 1505) o placebo (n= 749), además de un cambio de hábitos. El tiempo hasta la aparición de la diabetes tipo 2 en un periodo de tratamiento de tres años en este estudio fue 2,7 veces mayor con liraglutida 3,0 mg vs. el comportamiento saludable por sí solo, y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 se redujo en un 79%.¹ Estas mejoras se deben probablemente a un efecto combinado de los efectos antihiper-glucémicos de liraglutida, así como a la pérdida de peso mediada por la liraglutida.

En cuanto a la evaluación de la eficacia de la naltrexona/bupropión en la prevención de la diabetes, no hay estudios publicados actualmente.

Nuestra revisión sistemática identificó un ensayo de control aleatorio que evaluaba la eficacia de la exenatida (un análogo del GLP-1 de acción corta) frente al placebo sobre el peso

corporal y la tolerancia a la glucosa entre personas con obesidad con normoglicemia, intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas; en un contexto de intervención sobre el comportamiento de la salud durante un período de 24 semanas.³⁰ El grupo de exenatida demostró una pérdida de peso de -5,1 kg en comparación con -1,6 kg con placebo. La tolerancia al ayuno alterada se normalizó en el 77% de los pacientes tratados con exenatida, en comparación con el 56% del grupo de placebo. La exenatida no está indicada para el tratamiento de la obesidad, ni para la prevención de la diabetes tipo 2.

Diabetes tipo 2

La obesidad en la diabetes tipo 2 se asocia a un peor control glicémico, de la presión arterial y de los perfiles lipídicos, y a un mayor uso de fármacos hipolipemiantes y antihipertensivos, en comparación con las personas con diabetes que no tienen obesidad.⁵²

El efecto de la farmacoterapia antidiabética sobre el peso debe tenerse en cuenta a la hora de elegir la medicación o medicaciones más adecuadas para el control glicémico. Los agonistas del receptor GLP1 y los inhibidores del cotransportador 2 de sodio/glucosa se asocian a la pérdida de peso, además de mejorar el control glicémico. La metformina, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 y la acarbosa suelen tener un peso neutro. La insulina, los secretagogos de la insulina y las tiazolidinedionas se asocian al aumento de peso.⁵³ La farmacoterapia para la obesidad puede ser beneficiosa para la pérdida de peso y la mejora del control de la diabetes.

Se ha demostrado que el orlistat mejora el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2. Un metaanálisis que incluía a 2550 pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad asignados aleatoriamente para orlistat 120 mg tres veces al día o placebo descubrió que los pacientes tratados con orlistat presentaban una disminución media significativamente mayor de la glucosa plasmática en ayunas y de la HbA1c en comparación con el placebo (1,39 mmol/l frente a 0,47 mmol/l y 0,74% frente a 0,31%, respectivamente).¹⁰ La pérdida de peso en el grupo de orlistat fue de -3,8 kg frente a -1,4 kg con placebo. La razón principal de la mejora del control glicémico con orlistat es la pérdida de peso, aunque este puede proporcionar efectos metabólicos beneficiosos independientemente de la pérdida de peso. En los pacientes con una pérdida de peso mínima (1% del peso corporal inicial), orlistat proporcionó una disminución significativamente mayor de la glucosa plasmática en ayunas (0,83 mmol/l vs. 0,02 mmol/l) y de la HbA1c (0,29% vs. 0,14%).¹⁰

En el ensayo SCALE sobre diabetes, se comparó liraglutida 3,0 mg con liraglutida 1,8 mg y placebo, además de los cambios en la conducta relacionada a la salud. El ensayo se realizó en personas con obesidad y diabetes tipo 2 tratadas solamente con agentes orales o con modificación de comportamientos de salud. Al año, liraglutida 3,0 mg redujo el peso en un -6,0% (n= 423) en comparación con el -4,7% de liraglutida 1,8 mg (n= 211) y el -2,0% de placebo (n= 212). 54,3% de los pacientes con liraglutida 3,0 mg, en comparación al 40,4% con liraglutida 1,8 mg y el 21,4% con placebo alcanzaron una pérdida de peso clínicamente

significativa de $\geq 5\%$. Se produjo una pérdida de peso $\geq 10\%$ en el 25,2% de los pacientes con liraglutida 3,0 mg frente al 15,9% con liraglutida 1,8 mg y el 6,7% de las personas que recibieron sólo modificación de la conducta sanitaria. Liraglutida 3,0 mg redujo la HbA1c en un 1,3% en comparación con el 1,1% de liraglutida 1,8 mg y el 0,3% de placebo. Además, un mayor número de participantes tratados con liraglutida 3,0 mg y 1,8 mg redujeron el uso neto de agentes antihiperlipémicos orales en comparación con el placebo.⁸

El ensayo Contrave Obesity Research Diabetes (COR-DM) evaluó la seguridad y la eficacia de naltrexona/bupropión 32 mg/360 mg además de los cambios de comportamiento en materia de salud entre adultos con un IMC de 27-45 kg/m² y diabetes tipo 2 gestionada con agentes orales o dieta.⁹ Los pacientes tratados con naltrexona/bupropión lograron una reducción de peso del 5% en comparación con el 1,8% del grupo placebo. Además, el 44,5% de los pacientes lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ en comparación con el 18,9% en la rama del placebo, y el 18,5% de los pacientes perdieron $\geq 10\%$ de peso en comparación con el 5,7% de los pacientes en la rama del placebo. Los pacientes tratados con naltrexona/bupropión demostraron una mejora del -0,5% en la A1C en comparación con el placebo y tuvieron más probabilidades de alcanzar una A1C $<7\%$ (44,1% en el grupo de naltrexona/bupropión frente al 26,3% de placebo). El cambio en la A1C se correlacionó con el cambio en el peso corporal en ambas ramas del estudio. Sin embargo, menos pacientes que recibieron naltrexona/bupropión requirieron un aumento de la dosis o la adición de otro agente antidiabético oral en comparación con el placebo (22,3% frente a 35,2%, respectivamente).

Otros factores de riesgo cardiovascular

La pérdida de peso inducida por la farmacoterapia puede ser beneficiosa para mejorar los factores de riesgo cardiovascular, además del control glicémico. Un metaanálisis demostró que el orlistat producía una mejora discreta del perfil lipídico y pequeñas reducciones de la presión arterial (véase la [tabla 1](#)).⁵⁴

La liraglutida redujo la presión arterial sistólica en -2,8 mmHg en comparación con el placebo, con mejoras discretas en los parámetros lipídicos. Se observó un aumento de la frecuencia cardíaca de dos latidos por minuto (LPM) entre las personas con obesidad y prediabetes a los tres años.¹ La naltrexona/bupropión se asocia con mejoras discretas en los parámetros lipídicos.^{5,9,55,56} Asimismo, atenúa la reducción de la presión arterial asociada a la pérdida de peso, lo que puede deberse a su acción de inhibición de la recaptación de norepinefrina. Sin embargo, la naltrexona/bupropión está contraindicada en pacientes con hipertensión no controlada y debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión controlada.³²

Los requisitos reglamentarios en relación a la farmacoterapia de la obesidad no incluyen un requerimiento estándar en el caso de los ensayos de resultados cardiovasculares para evaluar la seguridad cardiovascular de estos medicamentos. Sin embargo,

las agencias reguladoras pueden exigir estudios de resultados cardiovasculares, sobre todo si existe alguna preocupación por el posible efecto adverso sobre algún factor de riesgo cardiovascular. La sibutramina, que ya no está disponible en Chile, se estudió en un ensayo de resultados cardiovasculares debido a los aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca notificados. Este estudio encontró un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en personas con enfermedades cardiovasculares preexistentes. No hay ensayos de resultados cardiovasculares para el orlistat.

Se ha demostrado que la liraglutida reduce los eventos cardiovasculares y la mortalidad en personas con diabetes tipo 2⁵⁵ a una dosis de 1,2-1,8 mg. La FDA consideró estos datos como suficientes para garantizar la seguridad cardiovascular de liraglutida en personas con obesidad sin diabetes tipo 2, a la dosis terapéutica de 3,0 mg.

El estudio de resultados cardiovasculares de naltrexona SR/bupropión SR en sujetos con sobrepeso y obesidad con factores de riesgo cardiovascular (LIGHT) fue un ensayo de resultados cardiovasculares realizado para evaluar la seguridad cardiovascular de la naltrexona/bupropión. Los resultados provisionales se publicaron después de que se produjera el 25% del número previsto de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), lo que comprometió la integridad del ensayo. Aunque el ensayo se interrumpió por recomendación del investigador responsable, se publicaron los resultados del análisis intermedio del 50% previsto; los cuales demostraron un cociente de riesgos para el tiempo transcurrido hasta el primer evento cardíaco adverso grave de 0,88 (IC del 95%: 0,57-1,34) a favor de naltrexona/bupropión.⁵⁷ Estos resultados no pudieron utilizarse para establecer la no inferioridad debido al compromiso del ensayo. Se está planificando un nuevo ensayo de resultados cardiovasculares.

Hasta la fecha, ningún ensayo clínico aleatorio sobre la farmacoterapia de la obesidad ha demostrado una reducción de los eventos cardiovasculares o de la mortalidad entre las personas sin diabetes.

Otras comorbilidades relacionadas con la obesidad

La pérdida de peso puede mejorar las comorbilidades de salud asociadas a la obesidad, como la esteatosis hepática, el síndrome de ovario poliquístico, la apnea obstructiva del sueño y la osteoartritis.

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

En un estudio pequeño (n= 41), se asignaron aleatoriamente a individuos con IMC >27 kg/m² con esteatohepatitis no alcohólica probada por biopsia para recibir una dieta de 1400 Kcal/día más vitamina E (800 UI) diaria con o sin orlistat durante 36 semanas. Ambos grupos presentaron una mejora similar de las enzimas hepáticas y de las puntuaciones de actividad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, y no hubo diferencias significativas en la pérdida de peso entre los grupos (-8,3% con orlistat vs. a -6,0% con placebo). El orlistat no aumentó la pérdida de peso ni mejoró las enzimas hepáticas, las medidas de resistencia a la

insulina o la histopatología. Los sujetos con mayor pérdida de peso presentaron una mejora en las puntuaciones de EHNA tanto en el grupo de orlistat como en el de placebo.⁵⁸

En otro estudio pequeño de 52 pacientes, el tratamiento con liraglutida a una dosis de 1,8 mg diarios se tradujo en la resolución de la esteatohepatitis no alcohólica en el 39% de los pacientes, frente al 9% de los que recibieron placebo. Estos resultados se basan en biopsias hepáticas realizadas tras 48 semanas de tratamiento y pueden ser el resultado de la combinación de la pérdida de peso y un efecto hepático beneficioso directo.⁵⁹

Aunque los datos son contradictorios, algunos estudios breves han sugerido que la metformina puede causar una pequeña disminución del IMC de -0,5 a -1,3 kg/m² con una mejora de las aminotransferasas y/o de la histología hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico.^{60,61}

Síndrome de ovario poliquístico

Entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, liraglutida 1,8 mg demostró en un pequeño estudio que induce una pérdida de peso restado el efecto placebo de -5,2 kg y reduce el contenido de grasa hepática, la grasa visceral y la presencia de enfermedad de hígado graso no alcohólico durante 26 semanas.⁶² Estos estudios no evaluaron la frecuencia menstrual, la fertilidad o el hirsutismo. No hay estudios de suficiente calidad que evalúen el orlistat o la naltrexona/bupropión en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

La metformina con cambios en la conducta de salud puede asociarse con una pequeña reducción del IMC (-0,73 kg/m²) y una mejora de la menstruación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico en un período de seis meses, en comparación con la conducta de salud por sí sola,⁶³ según una revisión sistemática y un metaanálisis. Sin embargo, otra revisión sistemática y metaanálisis no mostró ningún efecto de la metformina sobre el peso en esta población.⁶⁴

En un pequeño estudio que comparaba exenatida, metformina y la combinación de exenatida y metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y sobrepeso; la pérdida de peso en ambas ramas de exenatida fue superior a la de metformina, con una pérdida de peso de -6,0 kg en la combinación de exenatida y metformina, de -3,2 kg con exenatida sola y de -1,6 kg con metformina sola. La combinación de exenatida y metformina fue superior a cualquiera de los dos fármacos como monoterapia para mejorar la ciclicidad menstrual y la tasa de ovulación.⁶⁵

Apnea obstructiva del sueño

La única farmacoterapia para la obesidad disponible en Canadá que ha sido estudiada específicamente en la población con apnea obstructiva del sueño es la liraglutida. Entre los pacientes con apnea obstructiva del sueño moderada o intensa que no podían o no querían utilizar una máquina de presión positiva continua en las vías respiratorias, la liraglutida 3,0 mg combinada con la modificación de la conducta de salud redujo significativamente el número de eventos del índice de apnea-hipopnea en -12,2 eventos por hora, en comparación con una reducción de -6,1

eventos por hora con la modificación de la conducta de salud por sí sola.⁶⁶

Osteoartritis

El efecto de la farmacoterapia contra la obesidad en la osteoartritis no se ha estudiado adecuadamente.

Salud mental y calidad de vida

La elección de los agentes para tratar los problemas de salud mental (por ejemplo, depresión, psicosis) debe tener en cuenta el efecto sobre el peso. La farmacoterapia para el trastorno por atracón y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad también debe tomar en consideración el efecto sobre el peso.

Aunque la relación entre la salud mental y la obesidad es compleja, la mayoría de los estudios demuestran que el éxito del tratamiento de la obesidad se asocia a una mejora de los parámetros de salud mental. La pérdida de peso se asocia con una mejor calidad de vida en algunos ensayos de pérdida de peso, pero no en todos. Como la mayoría de los medicamentos contra la obesidad actúan en el cerebro, es importante determinar su efecto y seguridad en los parámetros de salud mental.

La liraglutida 3,0 mg ha demostrado mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en personas con obesidad y prediabetes,⁶⁷ y la calidad de vida relacionada con el peso (QoL) en personas con diabetes tipo 2,⁶⁸ además de demostrar seguridad neuropsiquiátrica.⁶⁸

La combinación de naltrexona/bupropión ha demostrado una mejora más acentuada en la calidad de vida relacionada con el peso en comparación con el placebo. Los participantes en el estudio que perdieron más peso experimentaron la mayor mejora en su calidad de vida relacionada con el peso, independientemente de que el peso se perdiera con naltrexona/bupropión o con placebo, lo que sugiere que la mejora en la calidad de vida estaba relacionada con la pérdida de peso más que con la medicación en sí.⁶⁹ Desde hace tiempo existe la preocupación de que los antidepresivos pueden, paradójicamente, empeorar la depresión y/o causar un empeoramiento o la aparición de ideas o conductas suicidas durante las primeras fases del tratamiento. En los ensayos clínicos de naltrexona/bupropión y controlados con placebo para el tratamiento de la obesidad en pacientes adultos, no se registraron suicidios ni intentos de suicidio en los estudios de hasta 56 semanas de duración. En estos estudios, tres (0,20%) de 1515 pacientes tratados con placebo informaron de ideación suicida, en comparación con uno (0,03%) de 3239 tratados con naltrexona/bupropión. Al tratar a los pacientes con naltrexona/bupropión deben tenerse en cuenta las mismas precauciones que con los antidepresivos, incluyendo la detección de pacientes con comportamientos e ideas suicidas.

El aumento de peso es un efecto secundario común de algunos medicamentos antipsicóticos. Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de 12 ensayos doble ciego, asignados aleatoriamente y controlados con placebo de 12 a 24 semanas de duración, que incluían un total de 743 pacientes con

esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. El estudio descubrió que la metformina era eficaz para el tratamiento del aumento de peso inducido por los antipsicóticos en esta población, con una pérdida media de peso en adultos de -3,2 kg en comparación con el placebo. La metformina tiene un mayor impacto en las primeras fases del tratamiento antipsicótico o con el inicio de la medicación antipsicótica, con una diferencia media en el peso de -5,9 kg en comparación con el placebo, frente a -2,1 kg en los pacientes que habían estado tomando medicación antipsicótica durante más tiempo antes de comenzar la metformina.⁷⁰

MEDICAMENTOS CON DATOS INSUFICIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Reconocemos que a veces se utilizan diversos enfoques farmacoterapéuticos no aprobados en el ámbito clínico en un intento de ayudar a controlar la obesidad. Basándonos en nuestra revisión de la literatura, no hay evidencia suficiente que avale el uso de farmacoterapias o estrategias de tratamiento hormonal (por ejemplo, testosterona, hormona tiroidea).

Dos ensayos separados, aleatorios y controlados con placebo, evaluaron la eficacia del topiramato en la pérdida de peso entre pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 durante 24-40 semanas. Estos ensayos demostraron una pérdida de peso clínicamente significativa del 4,5% al 6,6% y del 6,5% al 9,1% en el grupo de 96 mg/día y en el de 192 mg/día, respectivamente, en comparación con pérdidas de peso del 1,7% al 2,5% en los grupos de placebo.^{71,72}

Aunque el topiramato no está pensado como farmacoterapia para la obesidad, podría considerarse en pacientes que requieren topiramato para otras indicaciones (por ejemplo, terapia anticonvulsiva o contra la migraña) para pacientes en los que el aumento de peso es una preocupación clínicamente relevante.

Una revisión sistemática y un metaanálisis que evaluaron los efectos metabólicos y la pérdida de peso de la fluoxetina 60 mg diarios en 215 adultos con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2 demostraron una pérdida de peso de -4,3 kg en comparación con el placebo. Estos pacientes no tenían depresión. El seguimiento fue de seis a 12 meses en cuatro estudios, pero sólo dos meses en el quinto estudio incluido. La fluoxetina no debe prescribirse para la pérdida de peso, pero podría considerarse en pacientes que la requieran para otras indicaciones, como la depresión, para pacientes en los que el aumento de peso sea una preocupación clínicamente relevante.

Una revisión reciente resume los medicamentos que causan aumento de peso, así como las opciones alternativas.⁷³

TRATAMIENTOS EMERGENTES Y TENDENCIAS FUTURAS

Hay medicamentos aprobados para el tratamiento de la obesidad en otros países que actualmente no están disponibles en Chile. También hay varios agentes en desarrollo que pueden resultar beneficiosos para el tratamiento de la obesidad.

FARMACOTERAPIA EMERGENTE CONTRA LA OBESIDAD

El año 2021 fue aprobado en algunos países el uso del análogo GLP-1 semaglutida, en dosis de 2,4 mg para el tratamiento de la obesidad. El medicamento debe ser inyectado por vía subcutánea en el abdomen, muslo o brazo y aumentado en forma gradual cada 4 semanas. Se inicia con 0,25 mg una vez por semana por 4 semanas, aumentando la dosis en intervalos de 4 semanas a 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg y 2,4 mg, para reducir los efectos adversos gastrointestinales.

La seguridad y eficacia de semaglutida 2,4 mg se evaluó en 4 estudios clínicos de 68 semanas, con más de 2600 pacientes con semaglutida y más de 1500 con placebo. El estudio más grande enroló a sujetos sin diabetes, con edad promedio de 46 años y 74% de sexo femenino. Los sujetos con semaglutida perdieron en promedio un 14.9 % de su peso inicial en comparación a 2.4% en aquellos con placebo. Sin embargo, está contraindicado en aquellos pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Los efectos adversos más frecuentes (>5%) son náusea, diarrea, vómitos, constipación, dolor abdominal, cefalea, fatiga, dispepsia, mareos, distensión abdominal, eructos, hipoglicemia en pacientes con diabetes tipo 2, flatulencia, gastroenteritis y reflujo gastroesofágico.

Se están estudiando múltiples opciones de tratamiento, que incluyen monoterapia o combinaciones de varias hormonas (por ejemplo, GLP-1, GIP, glucagón, oxintomodulina, amilina, PYY3-36). Se prevé que la administración de combinaciones de estas hormonas será beneficiosa para abordar la fisiología hormonal altamente redundante que defiende el peso corporal

Tabla 1: Farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad

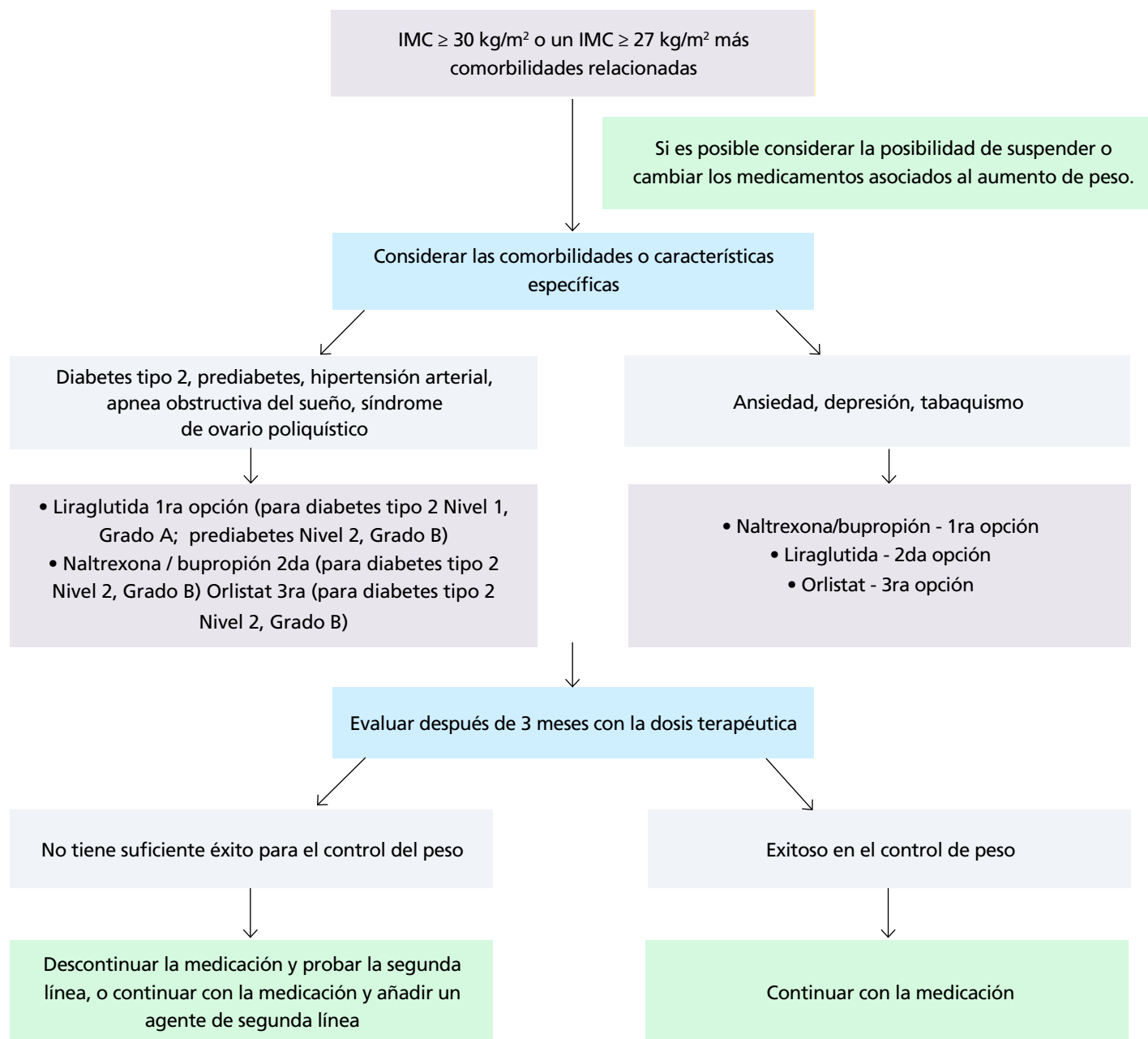
	Fentermina	Orlistat	Liraglutida	Naltrexona / Bupropión
Modo de administración	Oral	Oral	Subcutánea	Oral
Dosis/frecuencia	8,75 mg 1 o 2 comprimidos diarios 30 mg 1 diario 37,5 mg 1 diario	120 mg tres veces al día	3,0 mg diarios	16/180 mg dos veces al día
Efecto sobre el % de pérdida de peso a 1 año, restando el efecto placebo	-3,0 a 8,0%	-2,9% ⁶	-5,4% ³	-4,8% ⁵
Efecto sobre el peso a largo plazo, restando el efecto placebo	No disponible	-2,8 kg a los 4 años ¹¹	-4,2% a los 3 años ¹	No se ha estudiado
% de pacientes que logran una pérdida de peso ≥ 5% al año	46% (vs. 16% en placebo)	54% (vs. 33% en placebo) ⁶	63,2% (vs. 27,1% en placebo) ³	48% (vs. 16% en placebo) ⁵
% de pacientes que logran una pérdida de peso ≥ 10% al año	21% (vs 7% en placebo)	26% (vs. 14% en placebo) ⁶	33,1% (vs. 10,6% en placebo) ³	25% (vs. 7% en placebo) ⁵
Efecto sobre el mantenimiento de la pérdida de peso anterior	No disponible	2,4 kg menos de recuperación de peso frente a placebo durante 3 años ⁷	-6,0% de pérdida de peso adicional restando el efecto placebo al año ⁴	No se ha estudiado
Efecto sobre la prediabetes	No disponible	37,3% de reducción de riesgo a desarrollar diabetes tipo 2 en un período de 4 años ¹¹	Reducción del 79% del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en un período de 3 años ¹	No se ha estudiado
Efecto sobre la PA a 1 año, restando el efecto placebo	Estudios limitados	-1,9 mmHg PAS -1,5 mmHg de PAD ⁵⁴	-2,8mmHg PAS -0,9mmHg PAD ³	+1,8mmHg PAS 0,9mmHg PAD ⁵
Efecto sobre los lípidos a 1 año, restando el efecto placebo	No disponible	0,27 mmol/L de col total 0,21 mmol/L LDL 0,02 mmol/L HDL 0,00 mmol/L TG ⁵⁴	-2,3% de col total -2,4% LDL +1,9% HDL -3,9% no HDL -9,3% TG ³	-1,5 % LDL +7,2% HDL - 9,6 % TG ⁵
Efecto sobre la FC a 1 año, restando el efecto placebo	Estudios limitados	No hay cambios	+2,4 LPM ³	+1,1 LPM ⁵
Efecto sobre la A1C en pacientes con diabetes a 1 año, restando el efecto placebo	Estudios limitados	-0,4% ¹⁰	-1,0% ³	-0,5% ⁹
Efecto sobre la EHNA	No disponible	No hay mejora	Mejora ⁵⁹	No se ha estudiado
Efecto sobre el SOP	No disponible	No se ha estudiado	-5,2 kg de pérdida de peso restando el efecto placebo a los 6 meses; sin datos sobre la ciclicidad menstrual ⁷⁴	No se ha estudiado
Efecto sobre la OA	No disponible	No se ha estudiado	No se ha estudiado	No se ha estudiado
Efecto sobre la AOS	No disponible	No se ha estudiado	Reduce el IAH en 6/hora ⁶⁶	No se ha estudiado
Costo	\$	\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$
Contraindicaciones	Enfermedad coronaria ACV Arritmias Insuficiencia cardiaca congestiva Hipertiroidismo Glaucoma Antecedentes de abuso de drogas Embarazo y lactancia Estados de agitación Uso en los 14 días previos de inhibidores de la monoaminoxidasa Hipersensibilidad Hipertensión arterial no controlada	Colestasis Síndrome de malabsorción crónica ¹⁷ Embarazo	Antecedentes de pancreatitis Antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides Antecedentes personales de síndrome de NEM2 Embarazo Hipersensibilidad a liraglutida o a alguno de sus componentes	Hipertensión no controlada Cualquier uso de opioides Antecedentes o factores de riesgo de convulsiones Interrupción brusca del alcohol Administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa Deterioro hepático severo Insuficiencia renal terminal Embarazo

Tabla 1: **Farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad** - continuación

	Fentermina	Orlistat	Liraglutida	Naltrexona / Bupropión
Efectos secundarios comunes	Cefalea, insomnio, palpitaciones, aumento de la presión arterial, taquicardia, temblor, sequedad bucal, disgeusia	Heces sueltas y aceitosas, flatos	Náuseas, estreñimiento, diarrea, cefalea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, hipoglucemia	Náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, sequedad de boca, mareos, diarrea
Efectos secundarios poco frecuentes	Valvulopatía cardíaca Hipertensión pulmonar primaria	Insuficiencia hepática Nefrolitiasis Lesión renal aguda	Pancreatitis Colelitiasis Daño renal Reacciones anafilácticas Angioedema	Convulsión Empeoramiento de la depresión
Interacciones con otros medicamentos	Otros simpaticomiméticos Alcohol Bloqueadores adrenérgicos Algunos agentes anestésicos Inhibidores de la monoaminoxidasa Insulina e hipoglucemiantes orales	Vitaminas liposolubles Levotiroxina Ciclosporina Anticoagulantes orales anticonvulsivantes	Puede afectar a la absorción de medicamentos debido a la ralentización del vaciado gástrico	Opioides Inhibidores de la monoaminoxidasa Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina Antipsicóticos Betabloqueadores Antiarrítmicos tipo 1 c Clopidogrel Carbamazepina

PA: Presión arterial
 FC: Frecuencia cardíaca
 A1C: Hemoglobina glicosilada
 EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica
 SOP: Síndrome de ovario poliquístico
 OA: Osteoartritis
 AOS: Apnea obstructiva del sueño
 ACV: Accidente cerebrovascular
 NEM2: Neoplasia endocrina múltiple 2

Figura 1: Algoritmo: Elección de la farmacoterapia para la obesidad



Más información: info@ifsochile.cl



Referencias

1. le Roux CW, Astrup AV, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017;389(10077). doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7
2. James WPT, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9248 SUPPL.):2119-2125. doi:10.1016/S0140-6736(00)03491-7
3. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1). doi:10.1056/nejmoa1411892
4. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes*. 2013;37(11). doi:10.1038/ijo.2013.120
5. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010;376(9741). doi:10.1016/S0140-6736(10)60888-4
6. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. *Br Med J*. 2007;335(7631). doi:10.1136/bmj.39385.413113.25
7. Richelsen B, Tonstad S, Rössner S, et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: A 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2007;30(1). doi:10.2337/dc06-0210
8. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;314(7). doi:10.1001/jama.2015.9676
9. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12). doi:10.2337/dc13-0234
10. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4). doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00970.x
11. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1). doi:10.2337/diacare.27.1.155
12. WC K, E BC, SE F, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJM0A012512
13. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1). doi:10.1002/hep.23276
14. Stevens VJ. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1993;153(7). doi:10.1001/archinte.153.7.849
15. ISP. Ficha Registro ISP XENICAL. Accessed August 17, 2022. <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-850/18>
16. McNeely W, Benfield P, Drent L, Pi-Sunyer FX. Orlistat. *Drugs*. 1998;56(2):241-249. doi:10.2165/00003495-199856020-00007
17. Roche Canada. [Product Monograph] PrXENICAL® Orlistat. Published November 18, 2015. Accessed August 17, 2022. https://www.rochecanada.com/PMs/Xenical/Xenical_PM_E.pdf
18. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes*. 2007;31(10). doi:10.1038/sj.ijo.0803631
19. Weir MA, Beyea MM, Gomes T, et al. Orlistat and acute kidney injury: An analysis of 953 Patients. *Arch Intern Med*. 2011;171(7). doi:10.1001/archinternmed.2011.103
20. Wilson NS, Shah N, Maniatisitkul W, et al. Liver failure requiring transplantation after orlistat use. *Pharmacotherapy*. 2011;31(11). doi:10.1592/phco.31.11.1145
21. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(10). doi:10.1172/JCI75276
22. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Bjerre Knudsen L. Liraglutide: Short-lived effect on gastric emptying-long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6). doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x
23. ISP. Ficha Resgistro ISP SAXENDA. Accessed August 17, 2022. <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2626/21>
24. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. OR33-01 Liraglutide for Weight Management in Pubertal Adolescents with Obesity: A Randomized Controlled Trial. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1). doi:10.1210/ENDSO/BVAA046.413
25. Novo Nordisk Canada. [Product Monograph] SAXENDA® liraglutide. Published July 12, 2017. Accessed August 17, 2022. https://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/OurProducts/PDF/Saxenda_PM_English.pdf
26. Nauck MA, Ghorbani MLM, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB. Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(10):1912-1920. doi:10.2337/DC19-0415
27. ISP. Ficha Registro ISP CONTRAVE . Accessed August 17, 2022. <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-25691/20>
28. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity*. 2009;17(1). doi:10.1038/oby.2008.461
29. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK, et al. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9). doi:10.1111/dom.12095
30. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6). doi:10.2337/dc09-1203
31. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION (CONTRAVE®). Published 2014. Accessed August 17, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf
32. Valeant Canada LP. [Product Monograph] CONTRAVE®. Published February 12, 2018. Accessed August 17, 2022. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043849.PDF
33. Björnsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: A PhRMA perspective. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(5). doi:10.1177/0091270003252519
34. Turpeinen M, Tolonen A, Uusitalo J, Jalonen J, Pelkonen O, Laine K. Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(6). doi:10.1016/j.cpt.2005.02.010
35. ISP. Ficha Resgistro ISP ELVENIR. Accessed August 17, 2022. <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-18783/21>
36. Kim KY, Oh JE. Evaluation of pharmaceutical abuse and illicit drug use in South Korea by wastewater-based epidemiology. *J Hazard Mater*. 2020;396. doi:10.1016/j.jhazmat.2020.122622
37. DeBellis LR, Wrobel MJ. Pharmacotherapeutic options for the treatment of patients with obesity. *Journal of Pharmacy Technology*. 2012;28(5). doi:10.1177/875512251202800508
38. García Ramirez AV, Filho DR, Zotarelli Filho JJ. Meta-analysis and Approach of the Real Impact of Anorexigenic Drugs in the Obesity in Humans: The Last Five Years of the Randomized Studies. *Curr Diabetes Rev*. 2019;16(7). doi:10.2174/1573399815666191113125247
39. Moldovan CP, Weldon AJ, Daher NS, et al. Effects of a meal replacement system alone or in combination with phentermine on weight loss and food cravings. *Obesity*. 2016;24(11). doi:10.1002/oby.21649
40. K.K. K, H.-J. C, H.-C. K, B.-B. Y, K.-R. L. Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people. *Yonsei Med J*. 2006;47(5).
41. Rothman RB, Hendricks EJ. Phentermine cardiovascular safety. *American Journal of Emergency Medicine*. 2009;27(8). doi:10.1016/j.ajem.2009.07.014

42. Steidl KE, Darko W, Probst LA, Noviasky JA, Samer N. Rhabdomyolysis associated with phentermine. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010;67(22). doi:10.2146/ajhp090395
43. Wong VSS, Singh H, Verro P. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the context of phentermine use resulting in intracranial hemorrhage. *Neurologist*. 2011;17(2). doi:10.1097/NRL.0b013e31820a9ddc
44. In brief: Phentermine (Lomaira) for weight loss. *Med Lett Drugs Ther*. 2016;58(1509):158.
45. Arias HR, Santamaría A, Ali SF. Pharmacological and Neurotoxicological Actions Mediated By Bupropion and Diethylpropion. *Int Rev Neurobiol*. 2009;88(C). doi:10.1016/S0074-7742(09)88009-4
46. ISP. Registro Ficha ISP SUPRIM (ANFEPRAMONA CLORHIDRATO). Accessed August 17, 2022. <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-25111/19>
47. References Beeson PB, Scott TF, Mcn ; Massell BE, Solomon R. Diethylpropion in the Treatment of Obesity. *J Coll Gen Pract*. 1963;6(2):347. Accessed August 17, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1878092/>
48. Jones HS. DIETHYLPROPION DEPENDENCE. *Medical Journal of Australia*. 1968;1(7):267-267. doi:10.5694/j.1326-5377.1968.tb82658.x
49. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;377(9774). doi:10.1016/S0140-6736(11)60205-5
50. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753-759. doi:10.2337/DC07-9920
51. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet*. 2009;374(9702). doi:10.1016/S0140-6736(09)61457-4
52. Daousi C, Casson IF, Gill G v., MacFarlane IA, Wilding JPH, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: Association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2006;82(966). doi:10.1136/pmj.2005.039032
53. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S88-S103. doi:10.1016/J.CJD.2017.10.034
54. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(6). doi:10.1371/journal.pone.0039062
55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19). doi:10.1056/nejmoa1607141
56. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: The COR-BMOD trial. *Obesity*. 2011;19(1). doi:10.1038/oby.2010.147
57. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(10). doi:10.1001/jama.2016.1558
58. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009;49(1). doi:10.1002/hep.22575
59. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019). doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
60. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(5). doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41583.x
61. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(5). doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01888.x
62. Frøssing S, Nylander M, Chabanova E, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1). doi:10.1111/dom.13053
63. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016;22(3). doi:10.1093/humupd/dmv063
64. Wang FF, Wu Y, Zhu YH, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2018;19(10). doi:10.1111/obr.12720
65. Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(7). doi:10.1210/jc.2008-0115
66. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The scale sleep apnea randomized clinical trial. *Int J Obes*. 2016;40(8). doi:10.1038/ijo.2016.52
67. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clin Obes*. 2018;8(1). doi:10.1111/cob.12226
68. O'Neil PM, Aroda VR, Lau DCW, et al. Neuropsychiatric safety profile with liraglutide 3.0 mg for weight management: results across randomized controlled phase 2 and 3 trials of up to 56 weeks duration. *Endocr Rev*. 2016;37(2).
69. Kolotkin RL, Chen S, Klassen P, Gilder K, Greenway FL. Patient-reported quality of life in a randomized placebo-controlled trial of naltrexone/bupropion for obesity. *Clin Obes*. 2015;5(5). doi:10.1111/cob.12108
70. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12888-016-1049-5
71. Toplak H, Hamann A, Moore R, et al. Efficacy and safety of topiramate in combination with metformin in the treatment of obese subjects with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Obes*. 2007;31(1). doi:10.1038/sj.ijo.0803382
72. Stenlöf K, Rössner S, Vercrusse F, Kumar A, Fitchet M, Sjöström L. Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3). doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00618.x
73. Wharton S, Raiber L, Serodio KJ, Lee J, Christensen RAG. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: A narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11. doi:10.2147/DMSO.S171365
74. Nylander M, Frøssing S, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Liraglutide in polycystic ovary syndrome: a randomized trial, investigating effects on thrombogenic potential. *Endocr Connect*. 2017;6(2). doi:10.1530/ec-16-0113
75. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-110. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2016.09.009/ATTACHMENT/D8C1C473-FCEB-4D1D-A258-ED7F592CF998/MMC2.PDF

El capítulo de **Farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad** está adaptado de las Guías Canadienses de Práctica Clínica de Obesidad en Adultos (las "Guías") que Obesity Canada posee y de quienes tenemos una licencia. La **Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica** adaptó las Guías teniendo en cuenta cualquier contexto relevante para Chile utilizando un proceso de GRADE-ADOLOPMENT.⁷⁵

La **Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica** reconoce que Obesity Canada y los autores de las Guías no han revisado el capítulo de **Farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad** y no asumen ninguna responsabilidad por los cambios realizados en dichas Guías, sobre cómo se presentan o difunden las Guías adaptadas. Como Obesity Canada y los autores de las Guías originales no han revisado el capítulo de **Farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad**, dichas partes, de acuerdo con su política, renuncian a cualquier asociación con dichos Materiales adaptados. Las Guías originales pueden consultarse en inglés en: www.obesitycanada.ca/guidelines.