



BIOCIENCIAS

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud

Vol. 10- año 2013

SEPARATA



ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

**Vega Romero, F.; Sánchez Calabuig, M.A
Zaragozá Harnáez, F**

Universidad Alfonso X el Sabio

Facultad de Ciencias de la Salud

Villanueva de la Cañada

© Del texto: Vega Romero, F.; Sánchez Calabuig, M.A.; Zaragoza Harnález, F;
diciembre, 2013.

http://www.uax.es/publicaciones/archivos/CCSAED13_001.pdf

© De la edición: CIENSALUD. Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad Alfonso X el Sabio.

28691, Villanueva de la Cañada (Madrid).

ISSN: 1696-8077

Editor: Gregorio Muñoz Gómez biociencias@uax.es

No está permitida la reproducción total o parcial de este artículo, ni su almacenamiento o transmisión por cualquier procedimiento, sin permiso previo por escrito de la revista BIOCENCIAS.

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Vega Romero, Fátima¹
Sánchez Calabuig, María Aranzazu¹
Zaragoza Harnáez, Francisco¹

1. Profesor de Farmacología (Facultad de Ciencias de la Salud) de la Universidad Alfonso X el Sabio

Dirección de correspondencia : Francisco Zaragoza Harnáez: fzarahar@uax.es

RESUMEN:

La obesidad es un grave problema sanitario en las sociedades desarrolladas y su incidencia aumenta rápidamente. El tratamiento farmacológico contra la obesidad solo está indicado en pacientes con un IMC elevado, siempre bajo supervisión médica y como coadyuvante del tratamiento dietético y de los cambios en el estilo de vida.

Casi no existen en el arsenal terapéutico fármacos eficaces y carentes de efectos adversos importantes y prácticamente todos los fármacos adelgazantes que se han aprobado han tenido que ser retirados tras un periodo de tiempo de comercialización a veces muy breve. Además, ha habido alertas sobre nuevos efectos adversos descritos en algunos de los actualmente comercializados. Por todo ello, parece necesario incrementar los estudios de tratamientos continuados de más de un año de duración antes de la comercialización de nuevos fármacos.

PALABRAS CLAVE: obesidad, rimonabant, orlistat, sibutramina, liraglutida, fentermina, topiramato, lorcaserin

ABSTRACT:

Obesity is a serious health problem in the developed world and its incidence is increasing rapidly. The anti-obesity drug treatment is only specified in patients with a high BMI, under medical supervision and in addition to diet treatment and lifestyle changes.

In the therapeutic arsenal, almost all the approved slimming drugs had to be removed after very short marketing periods due to side effects. The new drugs currently being marketed also are producing side effects. Therefore, it seems necessary to increase ongoing treatment studies to more than one year before putting new drugs on the market.

KEY-WORDS: obesity, rimonabant, orlistat, sibutramina, liraglutida, fentermina, topiramato, lorcaserin

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados. Existe una relación directa entre el grado de obesidad y la morbi-mortalidad, ya que provoca un incremento en el riesgo de sufrir hipertensión arterial, diabetes y aterosclerosis, todos ellos factores de riesgo de la primera causa de muerte en el mundo: la enfermedad cardiovascular.¹ En los últimos 20 años la tasa de obesidad se ha triplicado en los países desarrollados y ya es más del 30% de la población en algunos países europeos. Alrededor del 50% de los adultos en Europa presentan sobrepeso.² En España se estima que la prevalencia alcanza el 11%, y que aproximadamente la mitad de la población posee un peso superior al ideal para su altura.³ Además del problema sanitario, los costes económicos generados por los tratamientos de enfermedades asociadas a obesidad en España ascienden a casi un 7% del gasto sanitario y entre el 2 y el 6% del coste total de salud en otros países desarrollados.^{4,5}

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Con el fin de estandarizar el diagnóstico de obesidad y de sobrepeso se recurre al índice de masa corporal (IMC) o BMI (*Body Mass Index*), que relaciona el peso y la talla de los individuos adultos según la fórmula: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$ ⁶.

En adultos de 25-64 años, se establecen distintos grados de obesidad en función del IMC. El intervalo de valores del IMC comprendido en 25-26,9 kg/m² podría coincidir con una prolongación de la tipificación como normopeso en aquellas personas en las que no coexistan otros factores de riesgo.

IMC	Obesidad
18,5-24,9	Normal
25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Grado I
35,0-39,9	Grado II
40,0-49,9	Grado II o mórbida
>49,9	Grado IV o extrema

El IMC ha de usarse como una referencia más y, en ningún caso, como un indicador irrefutable, debido a la diferente constitución interindividual. De hecho, el IMC es poco fiable en la infancia, en la adolescencia, en ancianos y en personas de musculatura muy desarrollada.¹ En determinados casos es preferible recurrir al estudio de la distribución del peso, hallando los porcentajes respectivos de peso magro, óseo, grasa y residual, con lo que se tendría una visión más exacta de la proporción de grasa del individuo.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la obesidad puede ser secundaria a otras patologías como hiperinsulinismo, neoplasias pancreáticas, enfermedad de Cushing, disfunción ovárica del síndrome del ovario poliquístico o hipotiroidismo. Asimismo, puede ser debida al uso de ciertos fármacos como anticonceptivos orales, antidepressivos tradicionales (tricíclicos, tetracíclicos e IMAO), benzodiazepinas, fármacos antipsicóticos y corticoides.⁷

2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD.

El tratamiento farmacológico contra la obesidad solo está indicado en pacientes con un IMC mayor o igual a 30 kg/m² o en pacientes con un IMC superior a 27 kg/m², con otras patologías asociadas como diabetes tipo II o dislipemias, y que hayan intentado una disminución de peso infructuosa con medidas dietéticas durante los dos ó tres meses anteriores. Las autoridades sanitarias proponen intervenciones culturales, educativas y, en último lugar, terapéuticas.⁸ El uso de estos fármacos solo se justifica como coadyuvante del tratamiento dietético y de los cambios en el estilo de vida. Además, los fármacos existentes hoy día no curan la obesidad y su eficacia se prolonga únicamente durante su uso, de manera que cuando se suspende la medicación, se vuelve a recuperar peso.

El fármaco antiobesidad ideal ha de estar exento de riesgos, incluso durante tratamientos prolongados, carecer de potencial adictivo y permitir al individuo mantener la reducción de peso conseguida. Apenas hay estudios de tratamientos continuados de más de un año de duración. La elección del fármaco debe ser individualizada para cada paciente una vez evaluados los riesgos asociados a su uso y este debe hacerse siempre bajo supervisión médica.⁸

El conocimiento de los mecanismos fisiológicos que regulan la ingesta de alimentos es determinante para el desarrollo de nuevos fármacos. En los últimos años se están realizando múltiples estudios en este sentido y el papel de la genética se ha valorado con resultados concluyentes. La distribución del tejido adiposo, el gasto metabólico basal, la respuesta energética a la sobrealimentación, la actividad lipoproteinlipasa, la tasa lipolítica basal, e incluso las preferencias alimentarias, parecen depender en un 30-40% de nuestros genes.

2.1 REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

Existen neuropéptidos y neurotransmisores implicados en el control hipotalámico de la sensación hambre/saciedad que se encargan de mantener el equilibrio entre la ingesta y el gasto calórico.⁹

La regulación a largo plazo de la masa grasa corporal está mediada por señales periféricas procedentes del tejido adiposo y del tracto gastrointestinal, que informan sobre las reservas adiposas al SNC y de forma inversa, por circuitos hipotalámicos que regula el apetito. La leptina es una proteína que como el neuropéptido Y (NPY) y la proopiomelanocortina (POMC), están implicadas en el control a nivel central del apetito; se sintetiza principalmente en el tejido adiposo blanco y penetra en el SNC, informando de la cantidad de tejido adiposo presente en el organismo. A nivel del hipotálamo, la leptina se une al receptor LRb, y activa una cascada de señalización específica que inhibe la producción de neuropéptidos implicados en la estimulación de la ingesta de alimentos. Parece tener una doble función: por un lado disminuye la ingesta de alimentos y por otro, aumenta el gasto de energía, haciendo que se oxide más grasa.^{10, 11}

En modelos experimentales se ha observado que un aumento de los niveles noradrenalina y serotonina en áreas hipotalámicas disminuyen el apetito, mientras que a nivel periférico contribuye a incrementar la termogénesis.¹²

Además, es conocido el papel de los cannabinoides como anorexígenos¹³ ya que el sistema endocannabinoide, presente en el cerebro y tejidos periféricos (incluyendo los adipocitos), afecta al balance energético y metabolismo y modula la ingesta de alimentos, especialmente los ricos en grasas o azúcar.¹⁴

Por otro lado, se han visto altos niveles de endorfinas en obesos. Parece que una disminución en dichos niveles reduciría el apetito.¹⁵

3. ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTI-OBESIDAD

Durante años se han utilizado tratamientos hormonales como la gonadotropina coriónica humana (HCG), pero los ensayos clínicos no han evidenciado una disminución de peso superior a la que se consigue solo con dieta. También se ha postulado el empleo de las hormonas tiroideas, por su efecto termogénico, aunque producen excesiva descalcificación ósea y destrucción de proteínas y aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Su uso solo se justifica en casos de obesidad asociada a hipotiroidismo.¹⁶

Se han utilizado estimulantes adrenérgicos como la efedrina, ya que la activación de los receptores β_3 produce lipólisis, y, por tanto, acción termogénica. Pero se presentan importantes efectos secundarios como hipertensión, taquicardia, nerviosismo, etc, por la escasa selectividad de los agonistas estudiados por dichos receptores. Actualmente se buscan nuevos fármacos más selectivos y con menos efectos adversos.¹⁷

Entre los anorexígenos de acción central la anfetamina, de acción estimulante sobre las vías noradrenérgicas centrales, fue el primer fármaco supresor del apetito utilizado en el tratamiento de la obesidad. Su acción adrenérgica, además, aumenta la termogénesis, pero implica numerosos efectos adversos a nivel cardiovascular. Buscando minimizar dichos efectos adversos surgieron los agonistas adrenérgicos y los serotoninérgicos. Sin embargo, se mantiene el riesgo de alteración en las válvulas cardíacas y de hipertensión pulmonar, así como la dependencia y abuso tras uso prolongado. Por todo ello, los últimos representantes de este grupo: anfepramona, clobenzorex y fenproporex, fueron retirados del mercado. La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) acordó en 1999 retirar del mercado de todos los países de la Unión Europea los preparados que contuviesen anorexígenos de acción central. Alguna molécula de este grupo está aprobada en EEUU por la Food and Drug Administration (FDA) pero solo en tratamientos cortos, de menos de 12 semanas.¹⁸

La búsqueda de una nueva familia de fármacos que combinara los efectos noradrenérgicos y serotoninérgicos llevó a la síntesis de una amina, la Sibutramina (*Reductil*®) que es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Fue aprobado en 1997 por la FDA. En España se aprobó por la EMA en abril del 2001 pero el 1 de febrero de 2010 se prohibió su uso y comercialización. Fue retirado del mercado a raíz del estudio Scout, con cerca de 10.000 pacientes que siguieron el tratamiento con Sibutramina durante un máximo de 6 años.

En este estudio se evidenció un mayor riesgo de sufrir problemas cardiovasculares graves además de una eficacia menor de la que se le atribuía. El beneficio en términos de pérdida media de peso fue muy modesto en relación al placebo mientras que el riesgo de sufrir ictus, infarto de miocardio y parada cardíaca aumentó en un 16%.¹⁹

Rimonabant (*Acomplia*®) Es un antagonista de receptor cannabinoide tipo 1 (CB1). Fue autorizado en la Unión Europea en junio de 2006.²⁰ En el momento de su autorización, las alteraciones psiquiátricas, en particular los trastornos depresivos, se identificaron como el problema de seguridad más relevante asociado a su uso. Tanto la ficha técnica como el prospecto de *Acomplia*® han venido actualizándose y se han introducido desde su autorización precauciones de uso y contraindicaciones relacionadas con trastornos psiquiátricos (ver nota informativa de la AEMPS 2008/12 de julio de 2008). Posteriormente a su comercialización han ido aumentando los casos notificados de trastornos psiquiátricos graves, incluyendo intento de suicidio y suicidio consumado²⁰. En España, *Acomplia*® se comercializó en marzo de 2008 y desde 2010 se ha suspendido su comercialización²¹

Orlistat, es el único fármaco contra la obesidad comercializado actualmente en España. Es un derivado de lipstatina, producida por *Streptomyces toxytricini* y actúa como potente inhibidor de las lipasas gastrointestinales, lo que reduce un 30% la absorción de la grasa dietética independientemente de la composición de la dieta. No interfiere en la absorción de hidratos de carbono, proteínas y fosfolípidos y es especialmente eficaz en los diabéticos tipo II, en los que mejora la sensibilidad a insulina.²² El paciente debe seguir una dieta equilibrada, ligeramente baja en calorías (unas 600 kcal/día por debajo de sus necesidades metabólicas). En estas condiciones, Orlistat produce, al cabo de un año de tratamiento, una reducción media de peso en personas obesas, de unos 8-10 kg. Ya que solo la dieta es capaz de reducir 5-6 kg, solo podría atribuirse a Orlistat una reducción “extra” de peso de unos 3-4 kg al año.²³ Orlistat puede disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), por lo que si se toma algún suplemento de vitaminas, su administración debe hacerse al menos 2 horas antes de su administración o a la hora de acostarse. No debe utilizarse durante más de dos años seguidos y hay que tener especial precaución en caso de diabetes, patología renal ó hepática.²⁴

Los efectos adversos de Orlistat inicialmente descritos son de carácter digestivo, frecuentes, pero poco importantes: aumento de las deposiciones, que son de color blanquecino por la presencia de la grasa que no se ha absorbido, incontinencia fecal, flatulencia, hemorroides y gastritis. Al eliminarse casi totalmente por heces, carecería prácticamente de efectos sistémicos.

Su uso fue aprobado por la FDA en el 1999. En España Orlistat (Xenical®), se registró igualmente en 1999. Desde octubre de 2008 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) admite, en toda la UE, el paso a medicamento sin receta de Orlistat 60 mg/cápsula con el nombre Alli®.²⁵ Sin embargo, desde septiembre de 2011, la misma EMA, ha iniciado un proceso de revisión de este principio activo por su potencial riesgo de hepatotoxicidad.²⁶

4. ÚLTIMOS AVANCES TERAPEÚTICOS

Actualmente en el mercado farmacéutico se hace necesario el desarrollo de nuevas opciones eficaces y seguras frente a la obesidad. En este sentido, se está estudiando la administración de leptina como anorexígena y termogénica. Se ha demostrado eficaz, con pérdidas significativas de peso, en estudios en humanos con deficiencia de leptina, aunque la mayoría de los obesos presentan niveles normales o incluso aumentados de leptina, indicando resistencia a esta hormona.²⁷ De forma inversa, la grelina, que es una hormona sintetizada en las células oxínticas del estómago, parece ser un estímulo para el inicio de la ingesta. La supresión de su acción a nivel del SNC parece una prometedora forma de tratamiento.²⁸

Una combinación de fármacos que está siendo sometido a ensayos clínicos es la Naltrexona/bupropión (Contrave®). Se está trabajando hacia una fecha de aprobación de la FDA en 2014. El bupropión parece estimular el sistema hipotalámico de neuronas productoras de pro-opiomelanocortina mientras que la naloxona, antagonista del receptores opioides, bloquea la autoinhibición mediada por opioides de esta pro-opiomelanocortina. El efecto adverso más frecuentemente descrito son las náuseas. Otros efectos adversos registrados son: dolor de cabeza, estreñimiento, mareos, vómitos y boca seca.²⁹

Los últimos fármacos aprobados son:

- Liraglutida (Victoza®). Aprobado por la FDA en 2010 y por la EMA en 2009. Es un análogo peptídico similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), una incretina de origen intestinal que estimula la producción y secreción de insulina. Se encuentra comercializado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero se ha observado que también produce una disminución de peso dosis-dependiente, probablemente debido a efectos tanto gastrointestinales como cerebrales. La GLP-1 original suprime el apetito y la ingesta de energía en personas normopesas y obesas.³⁰ Sin embargo, la FDA ha alertado recientemente de riesgo de pancreatitis e incluso posible desarrollo de cáncer de páncreas.³¹ Con tasas de obesidad en Estados Unidos cercanas al 35% de la población adulta, la demanda de nuevos tratamientos para la pérdida de peso se hace en este país más urgente que en otros. En menos de un mes, la FDA aprobó el año pasado la comercialización de dos nuevos fármacos: Qsymia® y Belviq®, en julio y junio de 2012, respectivamente.
- Fentermina/Topiramato (Qsymia®). No es exactamente un gran avance científico y su desarrollo pone de manifiesto la lentitud de la investigación para el tratamiento de la obesidad, ya es en realidad una combinación de dos medicamentos más antiguos que se sabe que ayudan a perder peso. Aunque la fentermina es una anfetamina y fue retirada del mercado por la AEMPS, según decisión de la Comisión Europea de marzo de 2000 por efectos adversos graves agudos y crónicos³², en combinación con una molécula empleada como anticonvulsivante y en tratamiento de algunos tipos de migraña como es el topiramato, permite la administración de dosis menores y una menor incidencia de efectos adversos y se ha visto su utilidad en la pérdida de peso.³³
- Lorcaserin (Belviq®) Es un nuevo agonista selectivo de los receptores 5HT_{2c} de serotonina. Los agonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina) promueven la pérdida de excesiva grasa corporal y mejoran los parámetros metabólicos asociados con la adiposopatía. Probablemente debido a su selectividad por los receptores 5-HT_{2c}, Lorcaserin no parece tener efectos adversos a nivel de válvulas cardiacas o de presión arterial pulmonar.^{34,35,36}

5. CONCLUSIONES

La “pastilla para adelgazar” es el sueño dorado de todos los que luchan contra la obesidad y muchos laboratorios farmacéuticos dedican grandes esfuerzos a la investigación en este sentido. Sin embargo, casi no existen en el arsenal terapéutico fármacos eficaces y carentes de efectos adversos importantes y, prácticamente, todos los fármacos adelgazantes que se han aprobado han tenido que ser retirados tras un periodo de tiempo de comercialización a veces muy breve. Los últimos ejemplos los tenemos en Sibutramina, que estuvo comercializada en España solo 9 años (entre 2001 y 2010) y Rimonabant, que estuvo tan solo 2 años (entre 2008 y 2010).

Los fármacos adelgazantes actualmente autorizados son: Orlistat (1999), el único comercializado en España, Liraglutida (2009), Fentermina/Topiramato y Lorcaserin, estos dos últimos aprobados en 2012, en menos de un mes, por la FDA. Pues bien, en 2011 se ha iniciado un proceso de revisión de Orlistat por su potencial riesgo de hepatotoxicidad y en cuanto a Liraglutida, se ha alertado recientemente de riesgo de pancreatitis. Parece necesario incrementar los estudios de tratamientos continuados de más de un año de duración antes de la comercialización de nuevos fármacos.

Por otro lado, el tratamiento farmacológico contra la obesidad solo está indicado en pacientes con un IMC elevado, siempre bajo supervisión médica y como coadyuvante del tratamiento dietético y de los cambios en el estilo de vida. Sin embargo, Orlistat, se puede dispensar desde 2008 sin receta médica, con el correspondiente riesgo de abuso por parte de los consumidores.

Todos estos datos nos llevan a poder afirmar, que la panacea contra la obesidad, todavía está por llegar y nos obligan a ser cautos en la implantación de nuevos tratamientos así como en las perspectivas de abordaje de la enfermedad.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Cuatrecasas G, Foz M y Formiguera X. La obesidad y sus comorbilidades. JANO ESPECIAL 2002; 62 (1418):57-8.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE, 2009).
3. Encuesta Europea de Salud 2009
4. Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) 2009.
5. Gutiérrez-Fisac JL. Epidemiología de la obesidad. JANO ESPECIAL 2002;62 (1418):37-46.
6. WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneve, WHO, 1998
7. The Merck Manual Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. Copyright © 2004-2012 Merck Sharp & Dohme Corp.
8. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication Number 00-4084. October 2000
9. Moreno BE, Gargallo MA, Alvarez J, López de la Torre M Obesidad tratado de endocrinología básica y clínica. vol II Síntesis. 2000: 1730-62
10. Friedman jm, Halaas JI, Leptina and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998; 395: 763-70.
11. Caro JF et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. Lancet 1996; 348: 159-61
12. Albaugh VL, Henry CR, Bello NT, Hajnal A, Lynch SL, Halle B, Lynch CJ. Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. Obesity. 2006 Jan;14(1):36-51.
13. Aronne LJ, Isoldi KK. Cannabinoid-1 receptor blockade in cardiometabolic risk reduction: efficacy. *Am J Cardiol.* 2007; 100(12A): 18P-26P.
14. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids* 2006; 1(1): 10-14
15. Lee MW, Fujioka K. Naltrexone for the treatment of obesity: review and update. Expert Opin Pharmacother. 2009 Aug;10(11):1841-5.

16. G K Lijesen, I Theeuwes, W J Assendelft, and G Van Der Wal The effect of human chorionic gonadotropin (HCG) in the treatment of obesity by means of the Simeons therapy: a criteria-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1995 September; 40(3): 237–243
17. Paul G. Shekelle, MD, PhD; Mary L. Hardy, MD; Sally C. Morton, PhD; Margaret Maglione, MPP; Walter A. Mojica, MD, MPH; Marika J. Suttorp, MS; Shannon L. Rhodes, MFA; Lara Jungvig, BA; James Gagné, MD. Efficacy and Safety of Ephedra and Ephedrine for Weight Loss and Athletic Performance. A Meta-analysis *JAMA.* 2003; 289 (12) : 1537-1545.
18. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017629.pdf
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: Sibutramina (Reductil®) suspensión cautelar de comercialización. *Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios*; 2010/01, 21 de enero de 2010.
20. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, Creager MA, Despres JP, Easton JD, Hamm CW, Montalescot G, Steg PG, Pearson TA, Cohen E, Gaudin C, Job B, Murphy JH, Bhatt DL; CRESCENDO Investigators. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 14;376(9740):517-23.
21. Sibutramina (Reductil®): Suspensión cautelar de comercialización. Nota informativa. 21 de enero de 2010. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
22. Rubio MA, Gargallo M, Isabel Millán A, Moreno B. Drugs in the treatment of obesity: sibutramine, orlistat and rimonabant. *Public Health Nutr.* 2007; 10(10A): 1200-5
23. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M*Lancet.* Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. 1998 Jul 18; 352 (9123):167-72.
24. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf.* 2008;31(1):53-65.
25. Orlistat: key safety information to support pharmacy availability. *Drug Safety Update* 2009; 2 (10): 6-7
26. http://www.emea.europa.eu/emea/index.jsp?curl=pagesnews_and_events/news/2011/09news_detail_001345.jsp&mid=WC01sc058004d5c1

27. Sadaf Farooqi, Susan A., Jebb, Gill Langmack, B. Elizabeth Lawrence, Christopher H., Cheetham, Andrew M. Prentice, Ieuan A. Hughes, Mark A. McCamish, and Stephen O'Rahilly. Effects of recombinant leptine therapy in a child with congenital leptine deficit. *I. N Engl J Med* 1999; 341:879-884
28. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
29. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376: 595-605
30. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374 (9701): 1606-16.
31. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>
32. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 1341-52.
33. Bays HE, Gadde KM. Phentermine/topiramate for weight reduction and treatment of adverse metabolic consequences in obesity. *Drugs Today (Barc)*. 2011 Dec;47(12):903-14.
34. Holes-Lewis KA, Malcolm R, O'Neil PM. Pharmacotherapy of obesity: clinical treatments and considerations. *Am J Med Sci*. 2013 Apr;345(4):284-8.
35. Halford JC, Harrold JA. 5-HT(2C) receptor agonists and the control of appetite. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(209):349-56.
36. Hurren KM, Berlie HD. Lorcaserin: an investigational serotonin 2C agonist for weight loss. *Am J Health Syst Pharm*. 2011 Nov 1;68(21):2029-37.