

# Farmacoterapia de la Obesidad: definiendo una nueva enfermedad

Rodrigo L. Castillo<sup>1#</sup>, Diego Chávez<sup>2#</sup>, Rossy Olivares-Barraza<sup>2,3</sup>, Cristina Saldias<sup>4</sup>, Ignacio Sánchez-Lombardi<sup>5,6</sup>, José L. Marcos<sup>2,7,8</sup>, Gonzalo Cruz<sup>2</sup>, Ramón Sotomayor-Zárate<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile;

<sup>2</sup>Centro de Neurobiología y Fisiopatología Integrativa (CENFI), Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile;

<sup>3</sup>Programa de Doctorado en Ciencias mención Neurociencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

<sup>4</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile;

<sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Salvador, Santiago, Chile;

<sup>6</sup>Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile;

<sup>7</sup>Programa de Doctorado en Ciencias e Ingeniería para la Salud, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

<sup>8</sup>Escuela de Ciencias Agrícolas y Veterinarias, Universidad Viña del Mar, Viña del Mar, Chile.

#Ambos son primer autor del trabajo

Correspondencia: Dr. Ramón Sotomayor-Zárate, Av. Gran Bretaña 1111, Playa Ancha, Valparaíso, Chile. C.e: ramon.sotomayor@uv.cl

## Resumen

Para un alto porcentaje de pacientes que no logran controlar su peso con solo cambiar sus hábitos de alimentación y ejercicio, es necesario tener medicamentos que apoyen los cambios en el estilo de vida. Desafortunadamente, la historia y la evolución de la farmacoterapia para el tratamiento de la obesidad ha estado llena de dilemas relacionados con la seguridad, la eficacia, el abuso y los efectos adversos. Actualmente, los criterios de la FDA y la EMA para la aprobación de un medicamento son muy estrictos, como sucedió en 2010 y principios de 2011 cuando se rechazaron las cuatro opciones farmacéuticas. Existen múltiples dianas terapéuticas en estudio, quizás una de las más interesantes sea la inhibición de la hormona Grelina y el aporte de la grasa visceral y su proceso termogénico. Las pocas alternativas terapéuticas actuales llevan a los pacientes a intentar ayudar con suplementos para adelgazar, muchos de ellos ineficaces. En este contexto, la determinación de nuevas dianas moleculares más selectivas y la progresión de modelos preclínicos son la gran paradoja por resolver. Esta revisión se centra en la farmacología clínica de los fármacos más frecuentes contra la obesidad, algunas novedades en ensayos clínicos y paradigma futuro sobre regulación, control y pérdida de peso significativa.

## Palabras clave

Obesidad, dislipidemia, grasa visceral, Administración de Alimentos y Medicamentos, Agencia Europea de Medicamentos, Efectos secundarios.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

For a high percentage of patients who fail to control their weight just by changing their eating and exercise habits, it is necessary to have drugs that support lifestyle changes. Unfortunately, the history and evolution of pharmacotherapy for the treatment of obesity has been full of dilemmas related to safety, efficacy, abuse and adverse effects. Currently, the FDA and EMA criteria for the approval of a drug are very strict, as happened in 2010 and early 2011 when the four pharmaceutical options was rejected. There are multiple therapeutic targets under study, perhaps one of the most interesting is the inhibition of the hormone Ghrelin and the contribution of visceral fat and its thermogenic process. The few current therapeutic alternatives lead patients to try to help with weight loss supplements, many of them ineffective. In this context, the determination of new more selective molecular targets and the progression of pre-clinical models are the great paradox to be resolved. This review is focused in clinical pharmacology of most frequent drugs anti-obesity, some news in clinical testing, and future paradigm about regulation, control and significant weight loss.

## Key words

Obesity, dyslipidemia, visceral fat, Food and Drugs Administration, European Medicines Agency, Side effects.

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

## 1. Obesidad: Definición, Epidemiología y Comorbilidades Asociadas

La obesidad es una enfermedad global que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a incluirla como una pandemia. La OMS señala que desde el 1975 casi se ha triplicado la obesidad en el mundo, donde la prevalencia mundial ha aumentado un 27,5% en adultos y un 47,1% en niños en las últimas tres décadas [1]. Esta enfermedad es definida como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, siendo la causa fundamental de ésta, un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y gastadas. Cuantitativamente, la definición asociada al índice de masa corporal (IMC) que considera la altura y el peso de los individuos, ha definido la condición de obesidad cuando el IMC es mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> [2]. Este valor de IMC se ha asociado en promedio con un 30% de mayor mortalidad global (40% para la mortalidad vascular, 60-120% para la mortalidad diabética, renal y hepática, 10% para mortalidad neoplásica, y 20% para la mortalidad respiratoria y otras) [3]. En este contexto, la Federación Mundial de Obesidad declaró en 2017 que la obesidad es considerada como una enfermedad de transcurso crónica y recurrente que requiere el tratamiento integral con equipos multidisciplinarios y acceso a terapias farmacológicas, así como también quirúrgicas u otras [4].

Si bien la obesidad tiene componentes genéticos por ejemplo si uno o ambos padres padecen de esta enfermedad y metabólicos asociados, se ha observado en las últimas décadas un incremento sostenido de la prevalencia de esta enfermedad, especialmente en sociedades desarrolladas. Los factores más estudiados, son los relacionados con el estilo de vida, especialmente la exposición a dietas hipercalóricas ricas en macronutrientes como grasas y azúcares, que entregan una alta palatabilidad y son consideradas pro-obesogénicas. Por otro lado, el descenso en la actividad física ha provocado una condición incrementada de sedentarismo que impacta negativamente en la salud, favoreciendo el desarrollo de obesidad y otras enfermedades metabólicas como diabetes, dislipidemias e hipertensión, entre otras [5]. A nivel patológico, la obesidad y el sobrepeso (25 kg/m<sup>2</sup> > IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>), junto a enfermedades co-morbidas

son el quinto factor de riesgo de muerte en el mundo, en donde cada año fallecen por lo menos 3,4 millones de personas adultas a consecuencia de ellas [1, 3].

La obesidad y el sobrepeso inciden negativamente en los niños y/o adolescentes al incrementar el riesgo de sufrir enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT's), como enfermedad coronaria, síndrome metabólico y diabetes en la vida adulta [6, 7]. En Chile, durante los últimos 30 años se ha experimentado importantes cambios, como el crecimiento económico y la urbanización, las cuales han modificado profundamente nuestro modo de vivir. Es así como en la actualidad estamos en lo que se denomina una post-transición epidemiológica y nutricional con prácticamente las mismas características de estilo de vida de países desarrollados. Si bien en Chile durante los años 60 los principales problemas de salud eran la alta tasa de mortalidad infantil y materna, la alta prevalencia de enfermedades infecciosas y la desnutrición, durante los años 90 la tasa de mortalidad infantil disminuyó significativamente, pero hubo un fuerte aumento en la prevalencia de las ECNT's, estableciéndose como la principal causa de muerte el desarrollo de enfermedades cardiovasculares [6, 7]. En este contexto en 2016, el Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile determinó que las tasas de sobrepeso y obesidad fueron del 39.8% y 31.2%, respectivamente.

## 2. Control homeostático y hedónico de la alimentación

La ingesta de alimentos está regulada a través de áreas cerebrales relacionadas con la **homeostasis** (hipotálamo) y con el **placer** (sistema de la recompensa). **La regulación homeostática de la alimentación** hace referencia a la regulación neuroendocrina del hambre y la saciedad como también del gasto energético en función de la cantidad de energía ingerida o almacenada en nuestro organismo. El hipotálamo actúa como un centro integrador cuya actividad es controlada por la acción de hormonas periféricas como insulina, leptina y ghrelina [8]. Por ejemplo, leptina e insulina activan a neuronas anorexígenas que producen los péptidos pro-opiomelanocortina (POMC) y transcripto regulado por cocaína y amfetamina (CART). Estas neuronas liberan el péptido

hormona estimulante de melanocitos ( **$\alpha$ -MSH**) que estimula a neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVH), las cuales proyectan sus aferencias hacia un área cerebral del tronco del encéfalo denominada núcleo del tracto solitario (NTS). La activación de este núcleo produce la disminución en la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético. Por otro lado, la leptina activa a neuronas glutamatergicas del hipotálamo ventromedial (VMH), también conocido como el centro de la saciedad, que a través de la liberación de glutamato activan a las neuronas POMC/CART. La Ghrelina otra hormona que regula en control homeostático de la alimentación es producida y liberada por el estómago después de periodos prolongados de ayuno, estimulando a neuronas del núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo productoras de la proteína relacionada con el agutí (AgRP) y del neuropéptido tirosina (NPY). Estas neuronas inhiben a las neuronas del PVH y estimulan directamente a las neuronas del hipotálamo lateral (LH), también conocido como centro del hambre, produciendo un aumento de la ingesta de alimentos y una disminución del gasto energético.

**La regulación hedónica de la alimentación** se basa en las propiedades recompensantes de los alimentos, generalmente asociados a alta palatabilidad, sin relación con las demandas nutricionales (control homeostático), pero involucrando la activación del sistema de la recompensa [9]. El sistema de la recompensa o circuito mesocorticolímbico está formado por proyecciones dopaminérgicas provenientes desde el área tegmental ventral (VTA) hasta núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal (PFC) [10]. Las neuronas dopaminérgicas del VTA son estimuladas por factores recompensantes que facilitan la liberación de dopamina (DA) en NAc y en la PFC, como drogas de abuso [11, 12], el sexo [13] y comidas ricas en grasas y carbohidratos [14], entre otros estímulos. En el sistema de la recompensa los opioides endógenos como la  $\beta$ -endorfinas y sus receptores  $\mu$  que están ubicados tanto en VTA como en el NAc, participan en los efectos reforzantes de los recompensantes naturales y artificiales. Respecto a la ingesta de alimentos, la activación de receptores  $\mu$  en NAc y VTA promueve de la ingesta de alimentos con alta palatabilidad [15]. El aumento de la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas

del VTA por  $\beta$ -endorfinas u opiáceos como Morfina, se produce por la inhibición de interneuronas inhibitorias GABAérgicas del VTA [16]. Por otro lado, la inyección de morfina en VTA, NAc e hipotálamo induce la ingesta de alimentos [17]. En este contexto, se ha demostrado recientemente que la privación de comida por 24 h produce un incremento en la ingesta de alimentos dulces a través de la liberación de encefalinas en NAc que inhiben a terminales neuronales provenientes del núcleo dorsal de Rafé (DRN) [18].

Ambos sistemas reguladores de la alimentación (homeostático y hedónico) se interrelacionan a través de conexiones neurales directas y/o por la acción de hormonas periféricas. Por ejemplo, las neuronas del LH que producen el péptido hipocretina u orexina proyectan sus axones hacia VTA donde la activación del receptor para orexina tipo 1 ( $OX_1$ ) promueve la activación de neuronas dopaminérgicas, reforzando no solo los efectos gratificantes de diversas drogas de abuso, sino también de los alimentos altamente palatables [19]. Por otro lado, hormonas periféricas como la insulina participan en la modulación de la recompensa de los alimentos, promoviendo la liberación y la recaptación de DA en NAc [20]. Mientras, que la ghrelina no solo activa a neuronas orexigénicas hipotalámicas, sino también activa directamente al soma de las neuronas dopaminérgicas del VTA y sus terminales en NAc promoviendo la liberación de DA [21]. En el caso de la leptina, una hormona esencialmente anorexigénica, también está asociada a la regulación de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. En humanos se ha demostrado que la deficiencia congénita de leptina se relaciona a una hiperactivación del cuerpo estriado, un área cerebral relacionada con la regulación del movimiento y de conductas impulsivas, en respuesta a imágenes de alimentos [22]. Por el contrario, la infusión de leptina en VTA de animales inhibe la producción de DA, disminuyendo la ingesta de alimentos [23] y la sensibilidad a recompensantes en ratas hembras [24].

Finalmente, la palatabilidad de los alimentos está altamente asociada al sistema orosensorial que permite entregar un valor hedónico a la comida. En este contexto, el NTS proyecta hacia el tálamo gustativo (núcleo talámico ventro-posterior-medial),

desde donde se inerva la corteza gustativa primaria (PGC) [25]. Esta corteza está involucrada en el procesamiento del sabor de los alimentos y junto a la corteza gustativa secundaria (SGC) o corteza orbitofrontal caudo-lateral (OFC) se perciben propiedades organolépticas de palatabilidad como olor, aspecto, textura gusto y otras [25]. Ambas cortezas (PGC y SGC) proyectan axones al estriado, especialmente a su parte ventral o NAc donde regulan la actividad nerviosa de circuitos estriatohipotalámicos y estriatopalidales, relacionadas con la alimentación [8], promoviendo la ingesta de alimentos altamente calóricos u obesogénicos cuando se tiene hambre.

### 3. Farmacoterapia: centrada en el mecanismo de acción y eficacia terapéutica

#### 3.1. Tratamientos no vigentes: Eficacia versus perfil de seguridad.

##### 3.1.1. Fenfluramina y Dexfenfluramina

La fenfluramina y su estereoisómero dexfenfluramina actúan como agonistas de los receptores de serotonina (5-HT) del tipo 2B (Zogenix Inc., 2020), aumentando la liberación de serotonina en el sistema nervioso central, lo que ha sido asociado con mayor sensación de saciedad y por consiguiente, un efecto anorexígeno [26]. En Chile, dexfenfluramina estuvo disponible como monoterapia para el tratamiento de la obesidad, aunque en la actualidad su registro es “No Vigente”, mientras que en Estados Unidos durante los años noventa fue muy popular el uso de la combinación Fentermina – Fenfluramina, pero fue retirada del mercado por aumentar la incidencia de enfermedad valvular cardíaca e hipertensión pulmonar en los pacientes [27].

En la actualidad, la FDA tiene registro vigente para una formulación con Fenfluramina (Fintepla®), sin embargo, su indicación es solamente para el tratamiento de convulsiones asociadas con el Síndrome de Dravet en mayores de 2 años, advirtiendo de los efectos adversos a nivel cardiovascular y haciendo énfasis en la necesidad de un control de la función cardíaca antes, durante y después del tratamiento con Fenfluramina [28].

##### 3.1.2. Rimonabant

Rimonabant es un antagonista selectivo de los CB<sub>1</sub>R, el cual actúa a nivel hipotalámico suprimiendo el apetito [29-32], aunque incluso se ha observado un efecto de agonista inverso sobre los CB<sub>1</sub>R [33], lo que podría explicar los efectos adversos asociados al uso de rimonabant. Rimonabant estaba indicado para el manejo del sobrepeso y obesidad en pacientes con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o en pacientes con un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con factores de riesgo metabólicos, como dislipidemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus 2 [32, 34-36]. En la actualidad, el registro de este fármaco por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH) es “no vigente”. En Europa, la EMA autorizó el uso de rimonabant en 2006, pero en 2008 lo retiró del mercado [34, 35], mientras que nunca fue aprobado en Estados Unidos por la FDA debido a que si bien se lograba una reducción de peso significativa, una mejoría del perfil lipídico y una disminución en la prevalencia del síndrome metabólico, se observaron efectos adversos psiquiátricos y conductuales severos, inaceptables para las agencias regulatorias [30, 31].

##### 3.1.3. Sibutramina

Sibutramina es un fármaco derivado de anfetaminas, su mecanismo de acción es la inhibición de la recaptura de noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central [26, 37, 38]. Sibutramina induce saciedad con una consecuente reducción de la ingesta de comida, sumado a un mayor gasto de energía, a la normalización de los niveles de insulina, glucosa y del perfil lipídico en pacientes diabéticos y no diabéticos [38]. Sin embargo, el incremento de sus prescripciones a nivel mundial mostró una mayor frecuencia de efectos adversos cardiovasculares, como aumento del pulso cardíaco y de la presión arterial debido a su efecto simpaticomimético [37, 38]. En Estados Unidos actualmente su comercialización está discontinuada, esto en base a los resultados obtenidos en el estudio clínico SCOUT donde evaluaron los efectos del uso de sibutramina a largo plazo. Sus resultados reflejaron un aumento significativo de los eventos cardiovasculares adversos, tales como infarto cardíaco e ictus no mortales en pacientes con enfermedad cardiovascular previa [39].

En Chile fue retirada del mercado en 2010, debido fundamentalmente a las conclusiones del estudio SCOUT y a las disposiciones tomadas por diversas agencias regulatorias a nivel mundial, en base a que el riesgo del uso de Sibutramina superaba al beneficio [40].

### 3.1.4. Mazindol

El mazindol es un derivado anfetamínico que inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina. Fue utilizado como un fármaco anti-obesidad por sus propiedades anorexigénicas en asociación a una dieta hipocalórica. Actualmente, su uso ha sido discontinuado en algunos países de Europa y América por su perfil de seguridad, especialmente por sus efectos psicoestimulantes. Sin embargo, en 2015 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó la designación de mazindol como fármaco huérfano para tratar la narcolepsia [9].

### 3.1.5. Lorcaserina

Lorcaserina es un agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> [41, 42]. Su efecto sobre la ingesta de comida y reducción del peso corporal estaría dado por la activación de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> presentes en las neuronas de POMC hipotalámicas [43, 44]. La lorcaserina apareció como una alternativa farmacológica que buscaba aprovechar la vía serotoninérgica para la supresión del apetito, dada su selectividad por los receptores 5-HT<sub>2C</sub>, que en teoría se reduciría la aparición de valvulopatías cardíacas asociadas al uso de agonistas de receptores 5-HT no selectivos y producida por el agonismo de receptor 5-HT<sub>2B</sub>, como en el caso de Fenfluramina [45]. Respecto a la efectividad de Lorcaserina en la pérdida de peso, en tres estudios de fase 3 de 1 año de extensión (estudios BLOOM, BLOSSOM y BLOOM-DM) donde se evaluó la efectividad y seguridad del uso de Lorcaserina por 52 semanas de tratamiento, se demostró una reducción del peso corporal significativa en el grupo intervenido comparado al control, la proporción de pacientes que perdía al menos un 5% de peso corporal con el uso de Lorcaserina duplicaba al placebo, además de no observarse una diferencia significativa en la incidencia de valvulopatías entre lorcaserina y

el grupo control [43, 44]. Lo anterior permitió la aprobación por la FDA en 2012 de Lorcaserina para el tratamiento de la obesidad [42, 46, 47], mientras que en Chile fue aprobado su registro sanitario en 2015. Sin embargo, la FDA solicitó un nuevo estudio para la demostración de la seguridad cardiovascular del uso de lorcaserina, el cual fue denominado CAMELLIA-TIMI 61. Si bien CAMELLIA-TIMI 61 reafirmó que el uso de Lorcaserina no aumentaba la incidencia de valvulopatías [48], análisis posteriores realizados por la FDA arrojaron que el grupo tratado con Lorcaserina presentaba un 7,7% de incidencia de cáncer comparado a un 7,1% del placebo luego de un año de tratamiento. A consecuencia de esto la FDA solicitó el retiro voluntario de Belviq® y Belviq XR® del laboratorio Eisai Inc. debido a que el riesgo de cáncer supera al beneficio de la terapia.

## 3.2. Tratamientos vigentes

### 3.2.1. Derivados Anfetamínicos

#### 3.2.1.1. Fentermina

La fentermina ( $\alpha$ -metil-anfetamina) es un fármaco que estructuralmente está relacionado con las anfetaminas que presenta actividad simpaticomimética [29, 47]. El mecanismo de acción anorexigénico a nivel central, está dado por la inhibición de la recaptura de noradrenalina mediada por el transportador *SLC6A2* (NET) en neuronas hipotalámicas [30]. Fentermina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1959 y es el medicamento para la obesidad más prescrito y vendido en los Estados Unidos [49], y en países latinoamericanos como Chile donde existen 17 registros sanitarios para productos farmacéuticos que contienen fentermina (10 para dosis de 37,5 mg, 6 para una dosis de 18,75 mg y 1 para cápsulas de liberación prolongada de 30 mg) aprobados por el Instituto de Salud Pública de Chile (<https://www.ispch.cl>).

Como monoterapia, el uso de Fentermina está aprobado para el tratamiento de la obesidad a corto plazo (no más de tres meses), pues no está del todo estudiada y evidenciada la seguridad del uso de Fentermina como monoterapia a largo plazo [42, 47]. En este contexto, solo un estudio clínico para fentermina

**Tabla 1.** Efecto en el peso corporal de Fentermina monoterapia a las 28 semanas [50].

Variable	Placebo	Fentermina 7,5 mg	Fentermina 15 mg
≥ 5 % pérdida de peso	15,5 %	43,3 %	46,2 %
≥ 10 % pérdida de peso	6,8 %	12,5 %	20,8 %

ha tenido una duración de 28 semanas y fue desarrollado para analizar la efectividad de fentermina como monoterapia comparada con Topiramato de liberación prolongada (ER) como monoterapia, con la combinación de fentermina-topiramato (F/T) ER y placebo [50]. Este estudio clínico demostró que las dosis de 7,5 y 15 mg de fentermina fueron igualmente efectivas en producir una pérdida ≥ 5% de peso corporal, mientras que la dosis de 15 mg de fentermina fue más eficaz en reducir ≥ 10% de peso corporal al final del estudio [50]. Sin embargo, comparativamente la combinación F/T (7,5 mg/46 mg) y (15 mg/92 mg) ER fueron las más eficaces en reducir ≥ 5 % y ≥ 10 % de peso corporal [50](ver la tabla superior).

### 3.2.1.2. Anfepramona (Dietilpropión)

La anfepramona (clorhidrato de 1-fenil-2-dietilamino-1-propanona o dietilpropión) es un fármaco estructuralmente similar al bupropión que fue aprobado por la FDA en 1960. Anfepramona es un derivado feniletilamina con propiedades anorexigénicas que sustituyó en sus inicios a la d-anfetamina en el tratamiento de la obesidad. La anfepramona presenta un importante metabolito activo denominado ethcatinona o etilpropión, cuyos principales efectos farmacológicos están mediados por el sistema noradrenérgico, considerándose agentes liberadores de noradrenalina.

Las dosis más comunes de anfepramona en formulaciones farmacéuticas convencionales para el tratamiento de pérdida de peso a corto plazo (12 semanas) es de 25 mg antes de las comidas (75 mg máximos por día) y para formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada es de 75 mg una vez por día (generalmente en la mañana). A pesar de que existen pocos estudios clínicos con anfepramona, clínicamente se le considera uno de los fármacos noradrenérgicos supresores del apetito más seguros, ya que ha sido administrada en pacientes obesos con

hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, angina y diabetes entre otras patologías sin observarse eventos adversos graves [51]. La pérdida de peso promedio en mujeres obesas tratadas con 50 mg diarios de anfepramona han demostrado una reducción del peso corporal cercana a 9 kg a los 12 meses de tratamiento [52]. Recientemente, un meta-análisis que evaluó la eficacia y seguridad comparativa de fármacos anorexigénicos (sibutramina, fentermina, fenproporex, mazindol, anfepramona) y orlistat en estudios clínicos randomizados para tratar obesidad demostró que la pérdida de peso promedio a 12 meses fue de  $6,18 \pm 2,8$  kg, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos en eficacia y seguridad [53].

### 3.2.1.3. Fenproporex

El fenproporex es un derivado anfetamínico tipo fenilisopropilamina desarrollado en la década de 1960. Este fármaco a pesar de ser discontinuado su uso en algunos países europeos y Norteamérica aún es prescrito en algunos países latinoamericanos como Brasil y Chile como fármaco anorexigénico para el tratamiento de la obesidad. Uno de los metabolitos activos de fenproporex es la anfetamina, por lo cual su mecanismo de acción está asociado a efectos simpaticomiméticos periféricos y al bloqueo de transportadores de monoaminas en neuronas hipotalámicas [54]. Como se mencionó anteriormente la eficacia de fenproporex es similar a otros derivados anfetamínicos [53].

### 3.2.2. Inhibidor de Lipasas Gastrointestinales.

Se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos y en animales que los inhibidores de la lipasa mejoran el metabolismo de los lípidos en personas obesas. Al inhibir la absorción de ácidos grasos y así reducir la acumulación de ácidos grasos, reducen los niveles séricos de LDL y aumentan el nivel de HDL. Varios estudios de tipo mecanístico han demostrado que los inhibidores de la lipasa reducen los niveles de triglicéridos, LDL y aumentaron el contenido de HDL en el hígado o el suero de modelos murinos de obesidad [55, 56]. En otros modelos de obesidad e hiperinsulinemia como la enfermedad de hígado graso no alcohólico,

se ha demostrado que la fibra dietética soluble reduce significativamente la actividad de la lipasa pancreática y el contenido de LDL, mejorando el contenido de HDL, y previendo la hiperplasia de adipocitos con efectos antiinflamatorios sistémicos [56].

Con respecto a algunos efectos cardio-protectores asumidos por esta reducción en los niveles de LDL colesterol, sólo existen reportes preliminares que la inhibición de la lipólisis puede ser un interesante blanco en estados cardiovasculares que cursan con hiperadrenérgica, como por ejemplo la insuficiencia cardíaca. En este contexto, la atenuación de la adipo-triglicérido-lipasa (ATGL) atenúa la remodelación cardíaca en ratones con insuficiencia cardíaca inducida por beta-agonistas [57].

### 3.2.2.1. Orlistat

Orlistat es un inhibidor potente, específico e irreversible de las lipasas pancreáticas y gástricas. También conocida como tetrahidrolipstatina, es un derivado sintetizado químicamente de la lipstatina, que es producida naturalmente por *Streptomyces toxytricini* [58]. Ejerce su actividad farmacológica formando un enlace covalente con el sitio de serina activo de las lipasas gástricas y pancreáticas en la luz de las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal. Esta acción evita que estas enzimas hidrolicen la grasa de la dieta (en forma de triglicéridos) en ácidos grasos libres absorbibles y monoglicérols [59]. Los triglicéridos no digeridos se eliminan por vía fecal. La inhibición de la lipasa inducida por orlistat disminuye la absorción intestinal de las grasas provenientes de la dieta, contribuyendo así a una reducción del aporte calórico. Este agente farmacológico no parece inhibir la actividad de otras enzimas pancreáticas, como la fosfolipasa A2, la amilasa o la tripsina [60].

Los estudios clínicos han demostrado que el orlistat tiene un efecto beneficioso sobre la cirrosis, el hígado graso no alcohólico, los trastornos del metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina, y la hipertensión arterial esencial y la hiperlipidemia mixta o aterogénica [61]. Una dosis clínica típica es de 120 mg cada vez, 3 veces al día, y esta dosis puede reducir la tasa de inhibición de la absorción de grasas en aproximadamente un 30% con un efecto anti-obe-

sidad significativo. Actualmente, la síntesis química experimental o cribado de productos naturales utiliza básicamente la actividad inhibitoria del orlistat como referencia para el estudio comparativo en el caso de las lipasas pancreáticas, gástricas y la sensible a hormonas [62].

El análisis de los datos agrupados de cinco estudios clínicos a largo plazo en los que participaron más de 3000 sujetos mostró que los pacientes tratados con orlistat perdieron aproximadamente el 9% del peso corporal después de 1 año de tratamiento, en comparación con el 5,8% de los pacientes tratados con placebo. El colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se redujeron significativamente, y la presión diastólica y las concentraciones de insulina y glucosa en ayunas disminuyeron en los pacientes tratados con orlistat [63]. Los efectos sobre las concentraciones de lipoproteínas parecieron ser mayores de lo esperado para el grado (%) de pérdida de peso.

Dos ensayos grandes, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo administraron el fármaco hasta por 2 años. Ambos estudios, uno realizado en los Estados Unidos y el otro en Europa, fueron similares en diseño. El primero comparó Orlistat con placebo para la pérdida de peso y el mantenimiento del peso en 892 pacientes obesos (peso promedio de 100 kg, IMC promedio de 36 kg/m<sup>2</sup>) que por lo demás estaban sanos [64]. Durante un período de introducción de placebo, simple ciego, de 4 semanas, se indicó a los sujetos que consumieran una dieta restricción calórica de aproximadamente 500 kcal/día, con el 30% de las calorías diarias totales en forma de grasa. Los pacientes con un cumplimiento de al menos el 70% se estratificaron según la pérdida de peso inicial (<2 kg, ≥ 2 kg); 668 fueron aleatorizados para recibir 120 mg de Orlistat y 224 para recibir placebo 3 veces al día con las comidas durante 1 año. La dieta hipocalórica se continuó durante el primer año del estudio. Al final del año, los pacientes tratados con Orlistat que lograron un 70% de cumplimiento fueron reasignados al azar para recibir orlistat 60 mg, orlistat 120 mg o placebo 3 veces al día durante un año adicional; los pacientes tratados con placebo continuaron recibiendo placebo. El *end point* primario fue el cambio en el peso corporal. Los *end point*

secundarios incluyeron concentraciones séricas de colesterol total, LDL, lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, glucosa en ayunas e insulina, así como disminuciones en la circunferencia de la cintura y la presión arterial. También se evaluaron las concentraciones séricas de vitamina liposoluble y el tiempo de protrombina (para evaluar el estado de vitamina K).

Durante las 4 semanas de introducción con placebo, los pacientes perdieron aproximadamente 2,3 kg y tuvieron una disminución del 8% en el colesterol total y el LDL. Al final de 1 año, el 59% (133) de los pacientes del grupo placebo y el 69% (458) de los pacientes tratados con orlistat permanecieron en el estudio. Las razones del retiro fueron similares entre los grupos. Los pacientes tratados con orlistat perdieron un promedio de 8,8 kg, que fue estadísticamente mayor que la pérdida media de 5,8 kg en el grupo de placebo ( $p < 0,001$ ). Además, el 65,5% y el 38,9% de los pacientes tratados con orlistat experimentaron reducciones superiores al 5% y superiores al 10% en el peso corporal inicial (antes de la introducción del placebo), respectivamente, mientras que solo el 43,6% y el 24,8% del grupo placebo lograron estos grados de pérdida de peso [64].

Dentro de los efectos adversos se reportan: incontinencia fecal, diarrea, goteo oleoso, flatulencia, dolor abdominal, frecuencia varia de 15 a 30%, tiende a ocurrir más al inicio y disminuye en la medida que el paciente no consume más de un 30% de calorías como grasa. Puede producir deficiencia de vitaminas liposolubles por disminución de la absorción, por lo que se recomienda suplementar estas vitaminas. Se absorbe menos del 1% en la sangre por lo que se considera que casi no tiene interacciones lo que es una ventaja en pacientes poli-medicados, sólo afecta la absorción de ciclosporina. Se han reportado efectos adversos serios, pero muy infrecuentes como daño hepático, sólo algunos casos reportados por FDA desde 1999, considerados como hipersensibilidad individual, pero se recomienda monitorizar la función hepática. Esto se puede presentar tanto con 120 como 60mg, por lo tanto, no es un problema de dosis, lo que llevó a que en mayo del 2010 se incluyera una advertencia sobre la posibilidad de esta complicación.

Otras publicaciones han reportados casos de daño renal agudo en usuarios de Orlistat en Norteamérica, en Canadá por ejemplo [65]. Para esto se analizó la base de datos de Ontario, donde se encontraron 953 nuevos usuarios de Orlistat entre enero 2002 y marzo 2008. Por cada usuario se analizó la ocurrencia 12 meses antes y 12 meses después de la primera prescripción, y se encontraron casos de daño renal agudo en 5 y 12 personas después de la primera dosis, respectivamente. Lo que significa una incidencia de 2%. Se postula que la grasa dietaria no absorbida liga calcio entérico y reduce su habilidad para ligar y secuestrar oxalato en el intestino esto lleva a la absorción excesiva de oxalato libre con el consecuente depósito en el parénquima renal [66].

Finalmente, si bien Orlistat parece tener un perfil de seguridad favorable, se necesitan estudios adicionales para evaluar su seguridad a largo plazo y el potencial de interacciones con otros agentes. Los datos disponibles sugieren que, en pacientes seleccionados, puede ser un complemento eficaz de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la obesidad. Aunque su modesta reducción de peso puede beneficiar a los pacientes obesos, su eficacia para el mantenimiento del peso y su efecto sobre la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad aún no se han determinado. La falta de datos con respecto a los resultados clínicos a largo plazo, la rentabilidad y el impacto en la calidad de vida, junto con la necesidad de tomar el fármaco 3 veces al día y los efectos adversos potencialmente molestos, puede limitar su utilidad clínica [67].

### 3.2.3. Análogos de Incretinas

Las incretinas son hormonas peptídicas secretadas por células enteroendócrinas hacia la circulación portal hepática. Estas hormonas tienen diversas acciones en todo el organismo, siendo las principales su propiedad de inducir la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas y además de inhibir el apetito a través de diversas acciones combinadas. Dentro de las incretinas encontramos al *Glucagón-like peptide 1* (GLP-1) y al *Gastric inhibitory peptide* (GIP). GLP-1 se secreta desde las células L del intestino ante la presencia de nutrientes y actúa a

través de sus receptores GLP-1R. Estos receptores son del tipo 7 dominios transmembrana, acoplados a proteína Gq y se expresan tanto en las células beta pancreáticas como en el hipotálamo, en las células POMC/CART, cuya activación inhibe el apetito. Es importante destacar que GLP-1 se produce también a nivel central, y al parecer la conectividad entre las células productoras de GLP-1 a nivel central y las neuronas hipotalámicas que controlan el apetito es lo que permite a GLP-1 hacer un efecto a nivel central, ya que los niveles plasmáticos de la hormona son bajos y además permanecen por poco tiempo después de la comida.

### 3.2.3.1. Liraglutida

Liraglutida es un análogo sintético de la incretina GLP-1. Las modificaciones estructurales que tiene con respecto a GLP-1 le permiten ser resistente a la degradación por la enzima dipeptidil peptidasa IV y por lo tanto tener una vida media de alrededor de 24 horas. La formulación es inyectable y el esquema de tratamiento parte con una dosis de 0.6 mg al día por una semana para luego incrementar la dosis en 0.6 mg cada semana hasta llegar a la dosis de 3.0 mg, considerada dosis de mantención. El efecto terapéutico buscado con el Liraglutida es la saciedad y la disminución de la ingesta calórica diaria, que se logra a distintas dosis con cierta variabilidad individual entre los pacientes. Una característica del Liraglutida es que el tratamiento puede prolongarse por al menos un año, lo que permite el control del peso de forma crónica.

Los efectos adversos más importantes del Liraglutida son malestar abdominal, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación y dolor de cabeza. Muchos de los efectos del Liraglutida a nivel periférico se hacen menos importantes junto con la cronicidad el tratamiento. De hecho, se ha atribuido su efecto sobre la saciedad a su acción principalmente a nivel central. Liraglutida es capaz de llegar al cerebro y atravesar a través de la barrera hematoencefálica, activando los receptores GLP-1R en las diversas zonas que controlan el apetito a nivel central. Por tanto, la acción anorexígena del Liraglutida se basa en la activación de las neuronas POMC/CART y la inhibición de las neuronas

NPY/AgRP en el núcleo arqueado del hipotálamo.

El perfil de pacientes que se ven más beneficiados con el uso de Liraglutida son quienes tienen resistencia a la insulina o diabetes, e incluso, este mismo medicamento está aprobado en varios países para tratar la diabetes.

### 3.2.3.2. Semaglutida

Semaglutida es un análogo sintético de la incretina GLP-1 que es resistente a la acción de la dipeptidil peptidasa IV y además tiene como modificación estructural, un ácido graso que le permite aumentar aún más su vida media, a alrededor de 1 semana (165 horas). Es por esto que Semaglutida se utiliza una vez a la semana por administración subcutánea, lo que facilita el cumplimiento de la terapia. Además, es un fármaco previamente aprobado para el tratamiento de la diabetes.

### 3.2.4. Agonistas del Receptor de Melanocortina 4

#### 3.2.4.1. Setmelanotide

Las neuronas POMC/CART ubicadas en el núcleo arqueado del hipotálamo son neuronas anorexígenas que liberan el péptido denominado hormona estimulante de los melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH). El neurotransmisor  $\alpha$ -MSH actúa a través de la unión a los receptores de melanocortina, dentro de ellos el receptor de melanocortina tipo 4 (MC4R) ubicado en las células anorexígenas del PVN y en las células orexígenas del hipotálamo lateral. El agonismo del receptor MC4R lleva a una disminución de la ingesta de alimentos y también a un aumento del gasto energético y de la presión arterial.

Setmelanotide es un agonista de los receptores MC4R de melanocortinas que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad por causas genéticas en que existe una deficiencia de las neuronas POMC para producir el neurotransmisor  $\alpha$ -MSH. En particular Setmelanotide está indicado en pacientes con mutaciones en el receptor de leptina o en alguna de las enzimas encargadas del procesamiento de la proteína POMC que permite la generación de  $\alpha$ -MSH, entre otros péptidos.

Setmelanotide está aprobado en estados unidos para el control de peso crónico (pérdida de peso y mantenimiento de peso durante al menos 1 año) en pacientes de 6 años o más con obesidad debido a tres afecciones genéticas raras: deficiencia de POMC, PCSK o LEPR confirmada por pruebas genéticas que demuestran variantes en POMC, PCSK1 o LEPR, genes considerados patógenos. La vía de administración es subcutánea y debe inyectarse de forma diaria.

Los efectos adversos más comunes de los agonistas MC4R han sido un aumento de la presión arterial, lo que aparentemente ocurre con menor frecuencia y magnitud con el uso de Setmelanotide en comparación a otros agonistas MC4R.

### 3.3. Asociaciones Farmacológicas

#### 3.3.1. Fentermina/Topiramato SR

Como se mencionó previamente, el mecanismo de acción de la Fentermina para su efecto anorexígeno está dado por su efecto adrenérgico y simpaticomimético, asociado a la inhibición de la recaptura de noradrenalina. Por otra parte, el topiramato es un medicamento que tiene indicaciones como antiepiléptico en niños y adultos, como también para la profilaxis de migraña en adultos [68]. El mecanismo de acción anticonvulsivante de Topiramato estaría dado por múltiples vías a nivel neuronal: potenciar el influjo de

Cl<sup>-</sup> mediado por GABA, modulación de los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje y canales de Ca<sup>2+</sup> tipo L, inhibición de la anhidrasa carbónica y ser un antagonista de los receptores de glutamato de subtipo kainato/AMPA [31, 42, 47], aunque el mecanismo de acción para ejercer su efecto supresor del apetito y reductor del peso no está del todo claro. Se ha observado en pacientes que uno de sus principales efectos terapéuticos de esta combinación es la pérdida de peso a expensas de la masa corporal grasa [30].

En la actualidad, esta asociación de fármacos solo cuenta con registro vigente por la FDA como *Qsymia*® [69], mientras que la EMA en 2013 rechazó la autorización de *Qsiva*® para el mercado europeo, argumentando preocupación por el potencial efecto nocivo a nivel cardiovascular del uso de Fentermina a largo plazo, como también por los efectos psiquiátricos, cognitivos y riesgo de teratogenicidad asociados a Topiramato [70].

En tres estudios clínicos donde se analizó la combinación F/T ER evidenció importantes resultados (ver siguiente tabla), ya que en todas sus presentaciones superó el umbral del 35 % de individuos que consiguen una reducción de peso corporal de al menos 5 %. Además, en los tres estudios el porcentaje de individuos que redujo ≥ 5 % el peso corporal con F/T ER duplicó al placebo. Si bien las dosis de F/T ER de 7,5 mg/46 mg y 15 mg/92 mg no evidenciaron diferencias sustanciales en la proporción de individuos que pierden ≥ 5 % y 10 % del peso corporal [71, 72],

**Tabla 2.** Resultados de estudios clínicos de Fentermina/Topiramato ER

Estudio	Grupo	Pérdida ≥ 5 % peso corporal	Pérdida ≥ 10 % peso corporal
Allison et al. (2012)	Placebo	17,3 %	7,4 %
Estudio EQUIP (56 semanas)	F/T ER 3,75 mg/23 mg	44,9 %	18,8 %
	F/T ER 15 mg/92 mg	66,7 %	47,2 %
Gadde et al. (2011) Estudio CONQUER (56 semanas)	Placebo	21 %	7 %
	F/T ER 7,5 mg/46 mg	62 %	37 %
	F/T ER 15 mg/92 mg	70 %	48 %
Garvey et al. (2012) Estudio SEQUEL (108 semanas)	Placebo	30 %	11,5 %
	F/T ER 7,5 mg/46 mg	75,2 %	50,3 %
	F/T ER 15 mg/92 mg	79,3 %	53,9 %

F/T ER: Fentermina/Topiramato de liberación prolongada

si hay diferencias significativas entre las dosis de F/T ER 3,75 mg/23 mg y F/T ER 15 mg/92 mg, particularmente en el porcentaje de pacientes que perdieron  $\geq$  10 % de peso corporal [73]. Además, la combinación F/T ER evidenció una mejora en la presión arterial, el perfil lipídico y metabolismo de la glucosa, particularmente en la dosis F/T ER 15 mg/92 mg [73].

Respecto a la seguridad del uso, la combinación F/T ER no tuvo mayores efectos adversos. Dentro de los reportados más comunes están parestesia, boca seca, constipación, alteración del gusto e insomnio [72, 73], los cuales se relacionaban con la dosis y estarían asociados a principalmente a Topiramato, debido a que a excepción del insomnio, Fentermina monoterapia presentaba una baja ocurrencia de estos efectos laterales en comparación a Topiramato ER monoterapia [50]. Además, considerando que el SEQUEL es la continuación de CONQUER, menciona que la ocurrencia de eventos adversos entre las semanas 56 a 108 fue menor en comparación a las primeras 56 semanas de estudio [72]. Si bien hasta ahora se considera una combinación segura, F/T ER está contraindicado en embarazadas por el riesgo de fisura palatina asociado al uso de Topiramato [46].

### 3.4. Viejos Fármacos con Potencial Terapéutico Anti-obesidad

#### 3.4.1. Bromocriptina

La Bromocriptina es un fármaco derivado de los alcaloides del ergot con actividad agonista principalmente sobre los  $D_2R$ , siendo utilizado para el tratamiento de la hiperprolactinemia dado que la estimulación de los  $D_2R$  en células lactotropas inhibe la secreción de prolactina [74-78]. Actualmente, Bromocriptina no tiene registro sanitario vigente en Chile, pero si está disponible para su venta en Europa y Estados Unidos para el tratamiento de alteraciones asociadas a hiperprolactinemia, acromegalia y enfermedad de Parkinson, aunque en Estados Unidos ya existe una formulación con Bromocriptina QR indicada para mejorar el control glicémico en pacientes con DM2.

Estudios *in vitro* señalan que la correcta señalización vía prolactina se relaciona con una adecuada proliferación de células beta pancreáticas y liberación de

insulina, funciones que se alteran ante un exceso de prolactina [79]. Existe evidencia que los medicamentos antipsicóticos con acción antagonista  $D_2R$  promueven aumento de peso, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y dislipidemia [80]. A la vez, se ha observado que la hiperprolactinemia está implicada en el desarrollo de obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemias, inhibición en la liberación de adipoquinas y resistencia a la leptina [81].

Algunos estudios reportan que la administración de Bromocriptina QR en pacientes con obesos o con DM2 tiene un efecto positivo en el metabolismo de glucosa, reduciendo la liberación de insulina en respuesta a glucosa de las células beta pancreáticas evitando su agotamiento, mejorando así la sensibilidad a esta hormona [74, 76, 82]. Este efecto sobre el manejo de la glucosa de la Bromocriptina estaría mediado por la activación de  $D_2R$  presentes en las células beta del páncreas [78], por lo que la vía dopaminérgica tiene un efecto modulador negativo sobre la liberación de insulina en respuesta a glucosa [83].

El efecto de bromocriptina en el peso corporal estaría mediado por la activación de  $D_2R$  presentes en adipocitos induciendo un efecto lipolítico propio de las catecolaminas, que llevaría al efecto catabólico y la pérdida de peso observados luego de la administración del fármaco [77]. Respecto a la seguridad del uso de Bromocriptina QR, se ha estudiado la aparición de eventos cardiovasculares adversos asociados a su uso en personas con DM2, en quienes se ha observado que la incidencia de alteraciones cardiovasculares con Bromocriptina adjunta en la terapia farmacológica para DM2 no supera a la incidencia sin Bromocriptina [84], incluso el uso de Bromocriptina se asoció a una reducción de riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 [84], aunque se debe dilucidar el mecanismo que explique este efecto.

#### 3.4.2. Oxitocina (OXT)

En estos estudios se pretende evaluar la efectividad y seguridad del uso de dosis en spray intranasal de OXT como tratamiento para la obesidad tanto en adultos [85], como en niños y adolescentes [86]. La OXT es una hormona peptídica de 9 aminoácidos liberada

en el hipotálamo por neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico y PVH, y por neuronas parvocelulares del PVH [87, 88]. En este contexto, las neuronas magnocelulares se proyectan a la neurohipófisis para la liberación de OXT al torrente sanguíneo, mientras que las proyecciones parvocelulares atraviesan el cerebro hasta el complejo vagal del tronco encefálico para el control autonómico de la alimentación [86, 88]. Por otro lado, la evidencia en animales donde se les induce obesidad por la dieta se evidencia una señalización de OXT defectuosa, tal como en ratas genéticamente obesas, humanos con obesidad y/o DM2 [89]. La inyección intracerebroventricular de OXT en ratas evidenció una reducción en la ingesta de comida que se revirtió con un antagonista de OXT [87]. Además, existe evidencia que la administración de OXT mejora la sensibilidad y secreción de insulina en individuos con DM2 o prediabetes, independiente de su efecto en el peso [85, 86]. También se ha observado de la administración de OXT en el VTA reduce la ingesta de azúcar, sugiriendo que los receptores de OXT tienen un importante rol en la regulación del consumo de carbohidratos [90]. Estudio en humanos han demostrado que la administración de una dosis intranasal de OXT indujo una reducción en la ingesta de comida sin alterar hormonas regulatorias del apetito como leptina, ghrelina o PYY [86], aunque este efecto sería más marcado en personas obesas. Una de sus potenciales ventajas de esta vía de administración sería que a diferencia de la mayoría de los medicamentos para el tratamiento de la obesidad la pérdida de peso sería preservando la masa magra [89]. Además se ha observado que la administración de OXT puede reducir la ganancia de peso aun cuando exista una señalización alterada de leptina [89], favoreciendo su efectividad

### 3.4.3. Mesna

La cisteína es un aminoácido azufrado que posee un grupo tiol en su estructura y es el principal precursor del antioxidante intracelular GSH [91]. Se ha observado una correlación positiva entre altos niveles plasmáticos de cisteína y obesidad, particularmente con un IMC alto y acumulación de tejido adiposo, esta asociación es exclusiva de este aminoácido [91, 92]. En este mismo sentido, un estudio en roedores evi-

denció que un aumento en la ingesta de cisteína se asocia con un incremento en la proporción de tejido adiposo [93] (Elshorbagy et al., 2011) but little is known about its nutritional regulation. Dietary methionine restriction in rats decreases hepatic Scd1 mRNA and protein, increases energy expenditure, and decreases fat-pad mass/body-weight% (FM/BW%. Si bien no se ha esclarecido como influye la concentración plasmática de cisteína con la acumulación de tejido adiposo, existe bastante evidencia que sustenta esta correlación [92].

Mesna es una molécula que contiene un grupo sulfhidrilo altamente reactivo, por ello se utiliza asociado a la farmacoterapia para el cáncer para neutralizar metabolitos urotóxicos derivados de agentes alquilantes de platino y oxazafosforinas. Así como también para depletar las reservas intracelulares de GSH y precursores como cisteína y homocisteína, debido a que altas concentraciones intracelulares de GSH se asocian a resistencia a los fármacos antineoplásicos [94]. Existe evidencia que sustenta que la administración conjunta de Mesna con Ifosfamida disminuye las concentraciones intracelulares de GSH, como también las concentraciones plasmáticas de cisteína y homocisteína [94], es por ello que se hace relevante esclarecer la influencia de los niveles de cisteína plasmática en el peso corporal, la efectividad y la seguridad del uso de Mesna para reducir la cisteína plasmática fuera del esquema de tratamiento antineoplásico y así ser una opción viable para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

### 3.4.4. Toxina Botulínica Intragástrica (BTXA)

Un estudio aleatorizado con grupo control buscó evaluar la efectividad de la inyección de BTXA en el cuerpo y fundus estomacal comparándola con un tratamiento no quirúrgico de la obesidad (solo intervención dietaria, cambios en el estilo de vida y ejercicio), donde se esperó una mayor pérdida de peso agregando la intervención quirúrgico-farmacológica.

La toxina botulínica corresponde a una molécula producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, de la cual se han identificado 8 diferentes isotipos: A, B, C1, C2, D, E, F y G. De estos, los isotipos A, B y C se asocian con botulismo en humanos. Esta neuroto-

xina ejerce su efecto con un bloqueo presináptico de la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular, lo que genera una consecuente disminución de la contractibilidad del músculo liso y estriado. Dado lo anterior se ha utilizado con fines médicos para el tratamiento de trastornos en la contracción muscular, distonías, dolor neuropático y de la motilidad gastrointestinal [95]. En base a lo anterior, la inyección intragástrica de BTXA disminuiría la motilidad estomacal, lo que provocaría un retardo en el vaciamiento gástrico, reducción de la capacidad máxima estomacal y una disminución en la ingesta de comida [95, 96].

Se ha estudiado este procedimiento en ratas obesas obteniendo prometedores resultados, donde en los modelos animales se observó un retraso en el vaciamiento gástrico asociado a una reducción de peso corporal total [97]. En humanos los resultados son controversiales, en solo dos de los estudios analizados se logró una reducción de peso significativa en comparación al grupo control [98]. En otro estudio se obtuvieron resultados prometedores, pero sin grupo control, sin embargo, en el resto de artículos analizados si bien en algunos se observó un retraso del vaciamiento gástrico, aumento de saciedad y la reducción de peso, esto no fue estadísticamente significativo [99]. Cabe señalar que la inyección en el antro y fundus estomacal sería más efectiva que solo administrar en el antro [95], como también que la dosis de 300 UI sería la más efectiva sin efectos adversos [95, 99], aunque dosis de 500 UI aun fueron seguras sin efectos indeseados. Si bien los resultados son dispares, es posible que el refinamiento del procedimiento de inyección intragástrica mejore los resultados obtenidos con esta intervención, considerando variables como sitio de infiltración, número de punciones, dosis del fármaco a usar y frecuencia de administración.

#### 4. Eventos Adversos

Los principales eventos adversos asociados a los fármacos mencionados anteriormente se resumen en la siguiente tabla (3 páginas):

Derivados antetamínicos

Medicamentos anti-obesidad	Presentación	Mecanismo de acción	Dosis	Administración	Reacciones adversas	Recomendaciones, contraindicaciones y precauciones	Monitorización
Fentermina	18,75 mg o 37,5 mg vo	Agente liberador de NE	18,75 a 37,5 mg vo día	Antes del desayuno o 2 horas después del desayuno	Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, Constipación y Xerostomía Neurológico: Cefalea, irritabilidad, Tremor, Estimulación del sistema nervioso central e Insomnio Cardiovascular: Hipertensión, Taquicardia, Cardiomiopatía e Isquemia Psiquiátrico: Trastorno psicótico.	No se recomienda el uso concomitante con antidepresivos, embarazo y lactancia. Puede provocar dependencia y adicción. Alto riesgo de hipertensión arterial. En pacientes diabéticos los requerimientos de insulina se pueden ver afectados.	Monitorizar: Signos vitales en pacientes hipertensos e hipoglucemias en pacientes diabéticos, Evite la administración a última hora de la noche debido a la posibilidad de insomnio resultante.
Anfepramona (dietilpropión)	25 mg vo	Agente liberador de NE y DA	25 mg vo 3 veces al día	Tomar 1 hora antes de las comidas y a media noche si se desea para superar el hambre nocturna	Cardiovascular: hipertensión, palpitations, arritmias y miocardiopatía. Dermatológico: erupción, urticaria Gastrointestinal: constipación, náuseas, calambres de estómago, vómitos y xerostomía Neurológico: estimulación del sistema nervioso central, mareos, dolor de cabeza, insomnio, isquemia cerebral y accidente cerebrovascular Oftálmico: visión borrosa y midriasis Hematológico: agranulocitosis y leucopenia	No se recomienda en arteriosclerosis avanzada, uso de antidepresivos durante o dentro de los 14 días de uso, glaucoma, historial de abuso de drogas, hipertiroidismo, hipertensión severa, embarazo y lactancia. Precauciones: uso concomitante con drogas que afecten el sistema nervioso central, uso concomitante con anestésicos generales, fenotiazinas, diabetes (requisió reducidos de insulina), epilepsia (exacerbación), hipertensión, enfermedad cardiovascular sintomática y tolerancia. Alcalinizantes urinarios (acetazolamida, bicarbonato sódico) puede provocar disminución de la eliminación renal del fármaco.	Monitorizar: Signos vitales en pacientes hipertensos e hipoglucemias en pacientes diabéticos. La terapia solo debe continuarse si se produce una pérdida de peso satisfactoria dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento.
Fenproporex	10 mg vo	Agente liberador de NE y DA	10 a 20 mg vo 2 veces al día	Tomar 1 hora antes de las comidas.	Cardiovascular: hipertensión, taquicardia, hipertensión arterial pulmonar Gastrointestinal: vómitos, náuseas, constipación, xerostomía Neurológicos: ansiedad, cefalea, vértigo, insomnio, excitación, hemorragia subaracnoidea Oftálmico: Glaucoma	No se recomienda en embarazo, lactancia en glaucoma, trastornos psiquiátricos, estados de agitación, inestabilidad emocional, abuso de drogas, alcoholismo, hipertensión arterial, arteriosclerosis avanzada, hipertiroidismo, cardiopatía isquémica severa, hipertensión pulmonar. Con IMAOs existe el peligro de la producción de crisis hipertensivas, interfiere el efecto de los medicamentos antihipertensivos.	Monitorizar: Signos vitales en pacientes hipertensos. Administrar antes del desayuno y de la comida, excepcionalmente o si el peso es >100 kg se pueden añadir otros 10 mg antes de la cena.

Abreviaturas: vo: oral, sc: subcutáneo, NE: Norepinefrina, DA: Dopamina, Lab: Laboratorio, mg: miligramos, IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa,

RAM: reacciones adversas a medicamento. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. Max: máximo, ER: liberación prolongada.

**Inhibidores de las lipasas gastrointestinales**

Medicamentos anti-obesidad	Presentación	Mecanismo de acción	Dosis	Administración	Reacciones adversas	Recomendaciones, contraindicaciones y precauciones	Monitorización
Orlistat	60 mg o 120 mg vo	Inhibidor de lipasas	60 a 120 mg vo 3 veces al día	Durante o hasta 1 hora después de comidas que contengan grasa	Gastrointestinal: Malestar y/o dolor abdominal, Urgencia de defecación, Secreción del ano, Flatulencia y Esteatorrea Neurrológico: Cefalea Hepático: Insuficiencia hepática Renal: Nefrolitiasis, Nefropatía por oxalato, con insuficiencia renal	No se recomienda en síndrome de malabsorción crónica, colestasis, nefropatía por oxalatos, embarazo y lactancia. Precauciones: Puede ver alterada la absorción de algunos fármacos o/y vitaminas. Endocrino y metabólico: la pérdida de peso puede alterar el control metabólico en pacientes con diabetes. Gastrointestinal: mayor riesgo de eventos gastrointestinales cuando se administra con una dieta alta en grasas. Renal: Se ha informado de un aumento de los niveles de oxalato en orina que conducen a nefrolitiasis y nefropatía por oxalato con insuficiencia renal. Hepático: Rara vez puede provocar insuficiencia hepática.	Monitorizar: Colelitiasis y nefrolitiasis. Omitir la dosis si se salta una comida o no contiene grasa. Separe la dosis de orlistat en al menos 2 horas del suplemento multivitáminico diario o antes de dormir. Administrar levotiroxina con 4 horas de diferencia. Revisar interacciones con anticoagulantes, inmunosupresores y anti-epilépticos.

**Análogos de las incretinas**

Liraglutida	6 mg/ml sc	Análogo GLP-1	Inicial: 0,6 mg sc día durante 1 semana Dosis recomendada: 1,2 mg sc día Tritular de 0,6 mg día semanal hasta llegar a 3 mg sc día.	Administrar en abdomen, muslo o la parte superior del brazo, utilice elementos de protección personal.	Metabólico endocrino: hipoglucemia Gastrointestinal: estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, indigestión, Náuseas, vómitos, colestasis y pancreatitis Neurrológico: cefalea Psiquiátrico: suicida, pensamientos suicidas Renal: Insuficiencia renal aguda Otros: angioedema, cáncer.	No se recomienda en hipersensibilidad al producto, antecedentes familiares de carcinoma medular de tiroides, de síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, pancreatitis, Embarazo y lactancia. Precauciones: Gastroparesia, Falla renal severa puede resultar en vómitos y deshidratación, con historia de pancreatitis o colelitiasis. Ideas suicidas y reacciones en el sitio de inyección.	Monitorizar: Amilasa y lipasa, colelitiasis y colestitis, en diabéticos por riesgo de hipoglucemia, no mezclar con insulina, ni administrar en conjunto, incremento de frecuencia cardiaca y deshidratación. Evaluar la pérdida de peso después de 16 semanas. Si no se ha perdido al menos el 4% del peso corporal, suspenda su uso ya que no es probable que el tratamiento continuado sea eficaz.
-------------	------------	---------------	---	--	--	---	--

Abreviaturas: vo: oral, sc: subcutáneo, NE: Norepinefrina, DA: Dopamina, Lab: Laboratorio, mg: miligramos, IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa,

RAM: reacciones adversas a medicamento. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. Max: máximo, ER: liberación prolongada.

Medicamentos anti-obesidad	Presentación	Mecanismo de acción	Dosis	Administración	Reacciones adversas	Recomendaciones, contraindicaciones y precauciones	Monitorización
<b>Análogos de las incretinas</b>							
Semaglutida	2 mg/1,5ml o 4 mg/3ml sc	Análogo GLP-1	Inicial: 0,25 mg sc día durante 4 semanas 0,5 mg sc día durante las semanas 5 a 8 Luego 1 mg sc día durante las semanas 9 a 12 Luego 1,7 mg sc día durante las semanas 13 a 16 Dosis mantenimiento recomendada: 2,4 mg sc día	Administrar en abdomen, muslo o la parte superior del brazo, utilice elementos de protección personal. Evaluar tolerancia de RAM gastrointestinales, si no, retrasar escalada por 4 semanas.	Metabólico endocrino: hipoglucemia, carcinoma medular de tiroides Gastrointestinal: Dolor abdominal, constipación o diarrea, náuseas, vómitos, colestitis, colelitiasis, pancreatitis Neuroológico: cefalea Cardiovascular: aumento de la frecuencia cardíaca Otro: angioedema y retinopatías en DM2.	No se recomienda con antecedentes familiares de carcinoma medular de tiroides o con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, Hiper-sensibilidad al medicamento. Precauciones: Gastroparesia, Falla renal severa puede resultar en vómitos y deshidratación, con historia de pancreatitis o colelitiasis, ideas suicidas y reacciones en el sitio de inyección.	Monitorizar: Amilasa y lipasa, colelitiasis y colestitis, en diabéticos por riesgo de hipoglicemia, no mezclar insulina, ni administrar en conjunto, incremento frecuencia cardíaca, deshidratación. Puede aumentar a Max 1 mg una vez a la semana, se necesita un control glucémico adicional después de al menos 4 semanas de la dosis semanal.

**Combinaciones**

Fentermina/Topiramato ER	3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg vo	Agente liberador de NE y DA. Modulación del receptor GABA.	Inicio: 3,75 mg /23 mg vo día por 2 semanas. Dosis recomendada 7,5 mg /46 mg vo día. Dosis escalonada: 11,25 mg /69 mg vo día. Dosis máxima: 15 mg /92 mg vo día.	Puede tomarse con o sin alimentos, tomar por la mañana para evitar un posible insomnio.	Neuroológico: Cefalea, parestesia, insomnio Metabólicos: decrece bicarbonato Gastrointestinal: xerostomía, constipación, mareos, náuseas, disgeusia Neuroológicos: ansiedad, problemas de concentración y memoria. Psiquiátricos: depresión	No se recomienda en embarazo y lactancia (Topiramato es teratogénico), hipertiroidismo, glaucoma, uso concomitante con IMAO. Taquiarritmias, deterioro cognitivo, convulsiones, ansiedad y ataques de pánicos, nefrolitiasis, acidosis metabólica hiperclorémica, ajuste de dosis por función renal y hepática.	Monitorizar: Signos vitales en pacientes hipertensos e hipoglucemias en pacientes diabéticos, función renal y electrolitos. Sintomatología depresiva o empeoramiento de un cuadro depresivo en dosis máximas. Hipocalemia (especialmente con uso de hidroclorotiazida o furosemda), miopatía aguda o dolor ocular. Dosis de 15 mg /92 mg no deberían ser discontinuadas abruptamente, usar de escalamiento de dosis en al menos 1 semana. (Alto riesgo de convulsiones).
--------------------------	--------------------------------	--	--	---	---	---	---

Abreviaturas: vo: oral, sc: subcutáneo, NE: Norepinefrina, DA: Dopamina, Lab: Laboratorio, mg: miligramos, IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa,

RAM: reacciones adversas a medicamento. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. Max: máximo, ER: liberación prolongada.

## 5. Conclusiones

La evidencia científica actual, nos permite establecer que las terapias farmacológicas para el tratamiento de la obesidad, se basan en un efecto central, aunque últimamente se han ido desarrollando alternativas dirigidas a blancos hormonales y sistemas homeostáticos periféricos. Los estándares exigidos por las agencias regulatorias para la aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad hacen que deban someterse exhaustivamente a ensayos clínicos que garanticen su eficacia y adecuado perfil de seguridad, en particular para el manejo de la obesidad como una enfermedad crónica no transmisible y elevada morbimortalidad a largo plazo. La combinación de Fentermina/Topiramato ER aparece como una interesante alternativa farmacológica al uso masivo de Fentermina como monoterapia en Chile. Sin embargo, aún no ha sido aprobado el registro sanitario de esta combinación en Chile. Por otra parte, la FDA lo muestra como un pilar importante en la farmacoterapia para la obesidad en USA, no disponible Europa. Además, los últimos fármacos aprobados por la FDA (Liraglutida, Semaglutida) se encuentran disponibles en Chile y Europa con registro sanitario para el manejo de la diabetes tipo 2, sin considerar la condición clínica de obesidad. Debido a esto, sería interesante una opción de ampliar las indicaciones terapéuticas de estos medicamentos en base a los antecedentes científicos y consideraciones expuestas en esta revisión. Dentro de los potenciales blancos terapéuticos, Bromocriptina y OXT muestran

resultados preclínicos esperanzadores, tanto por su efectividad, así como por su baja incidencia de efectos adversos. Por ello se hace relevante la realización de estudios clínicos controlados, aleatorizados, multicéntricos (Fase III), que pudieran sustentar su eficacia terapéutica como tratamiento anti-obesidad.

La eficacia de las múltiples alternativas farmacológicas aprobadas por ISPCH, FDA o EMA para el tratamiento de la obesidad se resumen en la tabla inferior.

Finalmente, el esfuerzo para el desarrollo de alternativas farmacoterapéuticas para el abordaje del sobrepeso y obesidad es cada vez mayor, por lo que es esperable que a través de la investigación básica-clínica aparezcan alternativas novedosas hacia nuevas dianas farmacológicas, con buenos resultados de eficacia, adecuado perfil de seguridad, tolerabilidad y adherencia, para reducir la pandemia de la obesidad y sus comorbilidades asociadas.

## 6. Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID-Chile) a través de los Proyectos FONDECYT N° 120-0474 (R.S-Z) y 120-1816 (G.C). Financiamiento parcial ha sido otorgado por el Proyecto DIUV-CI N° 01/2006.

**Tabla 4.** Fármacos para tratamiento de la obesidad ordenados por su eficacia determinada en estudios clínicos.

Medicamento	Pérdida $\geq$ 5 % peso corporal (Promedio)
Semaglutida 2,4 mg	80,6 %
F/T ER 15 mg/92 mg	72 %
F/T ER 7,5 mg/46 mg	68,6 %
N SR/B SR 32 mg/360 mg	58 %
Liraglutida 3,0 mg	56 %
Fentermina 15 mg	46,2 %
120 mg Orlistat, TID	45,1 %

F/T ER: Fentermina/Topiramato de liberación prolongada

N SR/B SR: Naltrexona de liberación sostenida / Bupropión de liberación sostenida

TID: Tres veces al día

## Referencias

1. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 2016; 22:s176-185.
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2985-3023.
3. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-1096.
4. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity F. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017; 18:715-723.
5. Wanderley EN, Ferreira VA. [Obesity: a plural perspective]. *Cien Saude Colet* 2010; 15:185-194.
6. Vio F, Albala C, Kain J. Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010. *Public Health Nutr* 2008; 11:405-412.
7. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357:2371-2379.
8. Kenny PJ. Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12:638-651.
9. EMA. European Medicines Agency: Orphan designation for the treatment of narcolepsy. In; 2015.
10. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 2015; 162:712-725.
11. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:5274-5278.
12. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276:2048-2050.
13. Pfaus JG, Damsma G, Nomikos GG, Wenkstern DG, Blaha CD, Phillips AG, Fibiger HC. Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Res* 1990; 530:345-348.
14. Bassareo V, Di Chiara G. Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *J Neurosci* 1997; 17:851-861.
15. Gosnell BA, Levine AS. Reward systems and food intake: role of opioids. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 Suppl 2:S54-58.
16. Gysling K, Wang RY. Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. *Brain Res* 1983; 277:119-127.
17. Castro DC, Berridge KC. Opioid hedonic hotspot in nucleus accumbens shell: mu, delta, and kappa maps for enhancement of sweetness "liking" and "wanting". *J Neurosci* 2014; 34:4239-4250.
18. Castro DC, Oswell CS, Zhang ET, Pedersen CE, Pian-tadosi SC, Rossi MA, Hunker AC, Guglin A, Moron JA, Zweifel LS, Stuber GD, Bruchas MR. An endogenous opioid circuit determines state-dependent reward consumption. *Nature* 2021; 598:646-651.
19. Zheng H, Patterson LM, Berthoud HR. Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2007; 27:11075-11082.
20. Fordahl SC, Jones SR. High-Fat-Diet-Induced Deficits in Dopamine Terminal Function Are Reversed by Restoring Insulin Signaling. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8:290-299.
21. Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Dickson SL. Ghrelin directly targets the ventral tegmental area to increase food motivation. *Neuroscience* 2011; 180:129-137.
22. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007; 317:1355.
23. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006; 51:801-810.
24. Bruijnzeel AW, Corrie LW, Rogers JA, Yamada H. Effects of insulin and leptin in the ventral tegmental area and arcuate hypothalamic nucleus on food intake and brain reward function in female rats. *Behav Brain Res* 2011; 219:254-264.
25. Rolls ET. Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361:1123-1136.
26. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. A comparison of sibutramine and dexfenfluramine in the treatment of obesity. *Obes Res* 1998; 6:285-291.
27. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337:581-588.
28. Zogenix. Highlights of prescribing information: Fintepla. In; 2020.
29. Adan RA, Vanderschuren LJ, la Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29:208-217.
30. Cignarella A, Busetto L, Vettor R. Pharmacotherapy of obesity: An update. *Pharmacol Res* 2021; 169:105649.
31. Gadde KM, Pritham Raj Y. Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice. *Curr Diab Rep* 2017; 17:34.
32. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, Group RI-ES. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389-1397.
33. Kirkham TC, Tucci SA. Endocannabinoids in appetite control and the treatment of obesity. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5:272-292.
34. EMA. Public statement on Zimulti (rimonabant). In; 2009.
35. EMA. Public statement on Acomplia (rimonabant). In; 2009.
36. ISPCH. Instituto de Salud Pública de Chile: Ficha Producto Acomplia 20 mg. . In; 2010.
37. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL, Investigators S. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in

- overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363:905-917.
38. Scheen AJ. Sibutramine on cardiovascular outcome. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2:S114-119.
  39. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). In; 2018.
  40. MINSAL. Ministerio de Salud de Chile: Resolución exenta N° 2993. Suspensión de importación, exportación, venta, comercialización, elaboración y distribución de productos farmacéuticos que contengan el principio activo sibutramina. In; 2010.
  41. Bays HE. Lorcaserin and adiposopathy: 5-HT<sub>2c</sub> agonism as a treatment for 'sick fat' and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7:1429-1445.
  42. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am* 2018; 102:135-148.
  43. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:1426-1436.
  44. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR, Behavioral M, Lorcaserin for O, Obesity Management Study G. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363:245-256.
  45. Sachdev M, Miller WC, Ryan T, Jollis JG. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *Am Heart J* 2002; 144:1065-1073.
  46. Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Climent E, Goday A. Past, present and future of pharmacotherapy for obesity. *Clin Investig Arterioscler* 2017; 29:256-264.
  47. Saunders KH, Shukla AP, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacotherapy for Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45:521-538.
  48. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Im K, Fanola CL, Qamar A, Brown C, Budaj A, Garcia-Castillo A, Gupta M, et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med* 2018; 379:1107-1117.
  49. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD, Endocrine S. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:342-362.
  50. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:2163-2171.
  51. Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:647-657; discussion 658-649.
  52. Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33:857-865.
  53. Garcia Ramirez AV, Filho DR, Zotarelli Filho IJ. Meta-analysis and Approach of the Real Impact of Anorexic Drugs in the Obesity in Humans: The Last Five Years of the Randomized Studies. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16:750-758.
  54. PubChem. Compound summary Fenproporex. In.
  55. Kang NH, Lee WK, Yi BR, Park MA, Lee HR, Park SK, Hwang KA, Park HK, Choi KC. Modulation of lipid metabolism by mixtures of protamine and chitoooligosaccharide through pancreatic lipase inhibitory activity in a rat model. *Lab Anim Res* 2012; 28:31-38.
  56. Chen H, Li J, Yao R, Yan S, Wang Q. Mechanism of lipid metabolism regulation by soluble dietary fibre from micronized and non-micronized powders of lotus root nodes as revealed by their adsorption and activity inhibition of pancreatic lipase. *Food Chem* 2020; 305:125435.
  57. Takahara S, Ferdaoussi M, Sronic N, Maayah ZH, Soni S, Migglautsch AK, Breinbauer R, Kershaw EE, Dyck JRB. Inhibition of ATGL in adipose tissue ameliorates isoproterenol-induced cardiac remodeling by reducing adipose tissue inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021; 320:H432-H446.
  58. Borgstrom B. Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. *Biochim Biophys Acta* 1988; 962:308-316.
  59. Hadvary P, Sidler W, Meister W, Vetter W, Wolfer H. The lipase inhibitor tetrahydrolipstatin binds covalently to the putative active site serine of pancreatic lipase. *J Biol Chem* 1991; 266:2021-2027.
  60. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1103-1108.
  61. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000; 20:270-279.
  62. Purohit VC, Richardson RD, Smith JW, Romo D. Practical, catalytic, asymmetric synthesis of beta-lactones via a sequential ketene dimerization/hydrogenation process: inhibitors of the thioesterase domain of fatty acid synthase. *J Org Chem* 2006; 71:4549-4558.
  63. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998; 16:2013-2017.
  64. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbarger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235-242.
  65. Weir MA, Beyea MM, Gomes T, Juurlink DN, Mamdani M, Blake PG, Wald R, Garg AX. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 2011; 171:703-704.
  66. Karamadokis L, Shivashankar GH, Ludeman L, Williams AJ. An unusual complication of treatment with orlistat. *Clin Nephrol* 2009; 71:430-432.
  67. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 315:2424-2434.
  68. FDA. Medication Guide: Topamax. . In; 2014.
  69. Vivus. Highlights of prescribing information. Qsymia. In; 2020.
  70. EMA. European Medicines Agency: Assessment Report Qsiva. In; 2013.
  71. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin

- B, Schwiers ML, Day WW. 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; 377:1341-1352.
72. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiers M, Day WW, Bowden CH. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:297-308.
  73. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, Tam PY, Troupin B, Day WW. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:330-342.
  74. Bahler L, Verberne HJ, Brakema E, Tepaske R, Booij J, Hoekstra JB, Holleman F. Bromocriptine and insulin sensitivity in lean and obese subjects. *Endocr Connect* 2016; 5:44-52.
  75. Framnes-DeBoer SN, Bakke E, Yalamanchili S, Peterson H, Sandoval DA, Seeley RJ, Arble DM. Bromocriptine improves glucose tolerance independent of circadian timing, prolactin, or the melanocortin-4 receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318:E62-E71.
  76. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyazaki Y, Mahankali A, Kumar V, Pipek R, Iozzo P, Lancaster JL, Cincotta AH, DeFronzo RA. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1154-1161.
  77. Borcharding DC, Hugo ER, Idelman G, De Silva A, Richtand NW, Loftus J, Ben-Jonathan N. Dopamine receptors in human adipocytes: expression and functions. *PLoS One* 2011; 6:e25537.
  78. Rubi B, Ljubicic S, Pournourmohammadi S, Carobbio S, Armanet M, Bartley C, Maechler P. Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. *J Biol Chem* 2005; 280:36824-36832.
  79. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. Glucose Abnormalities Associated to Prolactin Secreting Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:327.
  80. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25:593-600.
  81. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018; 13:99-106.
  82. Oshige T, Nakamura Y, Sasaki Y, Kawano S, Ohki T, Tsuruta M, Tokubuchi I, Nakayama H, Yamada K, Ashida K, Tajiri Y, Nomura M. Bromocriptine as a Potential Glucose-lowering Agent for the Treatment of Prolactinoma with Type 2 Diabetes. *Intern Med* 2019; 58:3125-3128.
  83. Farino ZJ, Morgenstern TJ, Maffei A, Quick M, De Solis AJ, Wiriyasermkul P, Freyberg RJ, Aslanoglou D, Sorisio D, Inbar BP, Free RB, Donthamsetti P, et al. New roles for dopamine D2 and D3 receptors in pancreatic beta cell insulin secretion. *Mol Psychiatry* 2020; 25:2070-2085.
  84. Scranton RE, Gaziano JM, Rutty D, Ezrokhi M, Cincotta A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety and tolerability during treatment of type 2 diabetes with usual diabetes therapy and either Cycloset or placebo. *BMC Endocr Disord* 2007; 7:3.
  85. Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:700-709.
  86. Lawson EA, Marengi DA, DeSanti RL, Holmes TM, Schoenfeld DA, Tolley CJ. Oxytocin reduces caloric intake in men. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23:950-956.
  87. Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, Ogimoto K, Wolden-Hanson T, Baskin DG, Schwartz MW, Blevins JE. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302:E134-144.
  88. Sabatier N, Leng G, Menzies J. Oxytocin, feeding, and satiety. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:35.
  89. Blevins JE, Thompson BW, Anekonda VT, Ho JM, Graham JL, Roberts ZS, Hwang BH, Ogimoto K, Wolden-Hanson T, Nelson J, Kaiyala KJ, Havel PJ, et al. Chronic CNS oxytocin signaling preferentially induces fat loss in high-fat diet-fed rats by enhancing satiety responses and increasing lipid utilization. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310:R640-658.
  90. Mullis K, Kay K, Williams DL. Oxytocin action in the ventral tegmental area affects sucrose intake. *Brain Res* 2013; 1513:85-91.
  91. Elshorbagy AK, Smith AD, Kozich V, Refsum H. Cysteine and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:473-481.
  92. Carter RN, Morton NM. Cysteine and hydrogen sulphide in the regulation of metabolism: insights from genetics and pharmacology. *J Pathol* 2016; 238:321-332.
  93. Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Mattocks DA, Plummer JD, Smith AD, Drevon CA, Refsum H, Perrone CE. Cysteine supplementation reverses methionine restriction effects on rat adiposity: significance of stearyl-coenzyme A desaturase. *J Lipid Res* 2011; 52:104-112.
  94. Pendyala L, Creaven PJ, Schwartz G, Meropol NJ, Bolanowska-Higdon W, Zdanowicz J, Murphy M, Perez R. Intravenous ifosfamide/mesna is associated with depletion of plasma thiols without depletion of leukocyte glutathione. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1314-1321.
  95. Espinet-Coll E, Nebreda-Duran J, Gomez-Valero JA, Munoz-Navas M, Pujol-Gebelli J, Vila-Lolo C, Martinez-Gomez A, Juan-Creix-Comamala A. Current endoscopic techniques in the treatment of obesity. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104:72-87.
  96. Elshakh H, El-Ejji K, Taheri S. The Role of Endoscopic Intra-Gastric Botulinum Toxin-A for Obesity Treatment. *Obes Surg* 2017; 27:2471-2478.
  97. Coskun H, Duran Y, Dilege E, Mihmanli M, Seymen H, Demirkol MO. Effect on gastric emptying and weight reduction of botulinum toxin-A injection into the gastric antral layer: an experimental study in the obese rat model. *Obes Surg* 2005; 15:1137-1143.
  98. Kaya B, Esen Bulut N, Fersahoglu M. Is Intra-gastric Botulinum Toxin A Injection Effective in Obesity Treatment? *Surg Res Pract* 2020; 2020:2419491.
  99. Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, Enders FB, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, Nehra V, Talley NJ. Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: a pilot study. *Obes Surg* 2008; 18:401-407.