

# Tratamiento farmacológico para la obesidad: conocimiento y controversia actual

Pharmacologic treatment for obesity: Current knowledge and controversy

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Stalin Sebastián Zapata Garcés, MD<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6555-634X>, César Santiago Mejía Moya, MD<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6084-8722>, Belforth Iván Vera Ganchozo, MD<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3543-2615>, Grace Estefanía Beltrán Guachón, MD<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9090-2435>, Manuel Humberto Gallegos Paredes, MD<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5375-7822>

<sup>1</sup>Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

<sup>2</sup>Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

<sup>3</sup>Médico General. Universidad Regional Autónoma de los Andes de Ambato. República del Ecuador.

<sup>4</sup>Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

<sup>5</sup>Médico General. Universidad Técnica de Manabí. República del Ecuador.

<sup>6</sup>Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: [cristocristocristobal@hotmail.com](mailto:cristocristocristobal@hotmail.com)

## RESUMEN

La obesidad se ha convertido en una epidemia emergente: su prevalencia global se ha duplicado en las últimas tres décadas y se estima que hoy en día aproximadamente un tercio de la población mundial tiene sobrepeso u obesidad. El abordaje clínico de esta enfermedad es altamente complejo y amerita una perspectiva integrada biopsicosocial. En este contexto, la farmacoterapia actualmente se perfila como una opción prometedora para los casos donde la modificación del estilo de vida parece ser insuficiente o inefectiva. La historia de la farmacoterapia de la obesidad está profundamente marcada por numerosas iteraciones de intentos fallidos con drogas prometedoras que en última instancia no obtuvieron resultados satisfactorios, o mostraron problemas severos de tolerabilidad y seguridad. No obstante, alternativas actuales muestran resultados mucho más alentadores en ambos aspectos. Más allá de esto, la farmacoterapia parece favorecer el mejoramiento de otros aspectos más allá del peso corporal y medidas antropométricas, como el perfil glicémico y lipídico. En esta revisión se discuten los datos actuales de eficacia y efectos adversos de los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad, como orlistat, fentermina/topiramato, lorcaserina, bupropion/naltrexona y liraglutide; al igual que aquellos de uso off-label. Asimismo, se discute el rol de la farmacoterapia en el abordaje integral de la obesidad.

**Palabras clave:** obesidad, farmacoterapia, eficacia, efectos adversos.

## ABSTRACT

Obesity has become an emergent epidemic: its global prevalence has duplicated in the last three decades, and at present day, an estimated of a third of the world population is overweight or obese. The clinical management of this disease is highly complex, and demands an integrated biopsychosocial perspective. In this context, pharmacotherapy currently offers a promising alternative for cases where lifestyle modifications appear to be insufficient or ineffective. The history of pharmacotherapy for obesity is profoundly marked by numerous iterations of unsuccessful attempts with innovative drugs, which ultimately proved ineffective or showed severe problems with tolerability and safety. Nevertheless, more recent options have yielded much more enticing results in both respects. Furthermore, pharmacotherapy appears to favor the improvement of other aspects beyond body weight and anthropometric measures, such as the glycemic and lipid profiles. This review discusses current data on the efficacy and adverse effects on the drugs approved for the treatment of obesity at present day, such as orlistat, phentermine/topiramate, lorcaserin, bupropion/naltrexone, and liraglutide; as well as those used off-label. Likewise, the role of pharmacotherapy in the holistic approach to obesity is also discussed.

**Keywords:** obesity, pharmacotherapy, efficacy, adverse effects.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en una epidemia emergente: Su prevalencia global se ha duplicado en las últimas tres décadas y se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial tiene sobrepeso u obesidad en la actualidad<sup>1</sup>. El vínculo estrecho de la obesidad como factor de riesgo para la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular, cáncer, esteatosis hepática no alcohólica y diversos trastornos neuropsiquiátricos, entre otras enfermedades, resalta el carácter alarmante de este panorama<sup>2-6</sup>. La obesidad se asocia con mayor mortalidad por cualquier causa<sup>7</sup>, además de una reducción en la expectativa de vida de aproximadamente 4,2 años<sup>8</sup>, y se le atribuyen más de 4 millones de muertes anuales a nivel mundial<sup>9</sup>.

Además, la obesidad se asocia con un deterioro significativo de la calidad de vida y bienestar psicológico<sup>10</sup>, que se magnifica progresivamente con la concomitancia de las numerosas comorbilidades asociadas<sup>11</sup>. Asimismo, la obesidad se asocia a costos financieros de alrededor de \$2 trillones cada año, correspondiendo a 2,8% del producto interno bruto mundial anual<sup>12</sup>; y con gran pérdida de productividad laboral<sup>13</sup>. Más allá de estas cifras exorbitantes, la obesidad representa una carga importante para los sistemas de salud pública, demandando gran cantidad de recursos humanos y materiales para su abordaje en los distintos niveles de atención en salud<sup>14</sup>.

El abordaje de la obesidad como problema de salud pública es, efectivamente, de alta complejidad. El modelo de referencia actual para este fin propulsa la intervención articulada por un equipo de trabajo multidisciplinario, donde juega un papel central la modificación del estilo de vida<sup>15</sup>. No obstante, esta aproximación a menudo retorna resultados limitados. Esto se ha atribuido notoriamente a factores perpetuadores psicobiológicos y socioculturales que interfieren con la modificación conductual. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento de la obesidad se enfrenta a múltiples mecanismos fisiopatológicos, endocrino-metabólicos y genéticos-epigenéticos que tienden a preservar el peso corporal y prevenir el gasto de energía<sup>16</sup>. Es en este escenario donde se torna prominente la utilidad de la farmacoterapia en el tratamiento integral de la obesidad; como complemento del abordaje del estilo de vida<sup>17</sup>. En esta revisión se discuten los conocimientos y controversias actuales en lo concerniente al tratamiento farmacológico de la obesidad.

### **Papel de la farmacoterapia en el enfoque terapéutico actual de la obesidad**

Aunque la obesidad ha sido reconocida como enfermedad desde hace más de 200 años, su importancia como blanco de intervención médica sólo se ha reconocido en años recientes, como resultado del mayor conocimiento de su impacto epidemiológico<sup>18</sup>. Sin embargo, el abordaje médico de la obesidad sigue mostrando deficiencias importantes hasta la actualidad; con frecuencia, el sobrepeso y obesidad no son discutidos de manera efectiva como problemas de

salud en la consulta médica<sup>19</sup>. La frustración es frecuente en el tratamiento de la obesidad, tanto para el personal de salud como para los pacientes<sup>20</sup>. Ninguno de los principales componentes del tratamiento de la obesidad—la modificación de hábitos, la farmacoterapia y la cirugía bariátrica—está exento de dificultades asegurando efectividad a largo plazo<sup>21</sup>. Adicionalmente, la historia de la farmacoterapia de la obesidad está profundamente marcada por numerosas iteraciones de intentos fallidos con drogas prometedoras que en última instancia no obtuvieron resultados satisfactorios, o mostraron problemas severos de tolerabilidad y seguridad, como la combinación de fenfluramina/fentermina<sup>22</sup>, la fenilpropranolamina<sup>23</sup>, el rimonabant<sup>24</sup>, y la sibutramina<sup>25</sup>.

Estos antecedentes han moldeado el papel actual de la farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad. Hoy en día se dispone de guías para el manejo clínico de la obesidad elaboradas por diversos entes como la Sociedad de la Obesidad, la Sociedad Endocrina, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos<sup>26</sup>, el Colegio Americano de Médicos<sup>27</sup> y varios grupos de investigación europeos<sup>28</sup>. En general, las recomendaciones apuntan a ofrecer farmacoterapia a los pacientes con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sólo cuando no se han alcanzado las metas terapéuticas a través de la dieta y actividad física exclusivamente. En este sentido, es importante guiar a los pacientes en la fijación y gestión de metas realistas, con el objetivo de promover la adherencia al tratamiento y preservar la motivación<sup>29</sup>. Las metas terapéuticas apropiadas en el tratamiento de la obesidad corresponden a una reducción de 5-10% del peso corporal inicial en un período de 6-12 meses, con mantenimiento estable a largo plazo. Al implementarse la farmacoterapia, debe esperarse la pérdida de al menos 2 kg de peso en el primer mes, y de al menos 5% del peso corporal inicial en los primeros 6-12 meses, con mantenimiento estable a largo plazo<sup>30</sup>.

Este énfasis claro en el mantenimiento del peso blanco a largo plazo como determinante del éxito del tratamiento de la obesidad deriva de la notoria dificultad reportada por médicos y pacientes en la consecución del mismo. En aras de optimizar los resultados terapéuticos, ambas partes deben ser conscientes de que cuando se alcanza el máximo efecto de la farmacoterapia, ocurren mesetas en la pérdida de peso, y que al omitirse la prescripción, el peso tiende a ser repuesto<sup>31</sup>. Esto es causado por el menor gasto energético que ocurre a medida que se pierde peso, al igual que debido a mecanismos endocrino-metabólicos contrarreguladores que tienden a incrementar el apetito y disminuir el gasto energético; además de la influencia de factores ambientales y psicológicos<sup>32</sup>. Esto resalta el carácter medular de las modificaciones del estilo de vida en el tratamiento exitoso y duradero de la obesidad y el rol complementario de la farmacoterapia<sup>33</sup>. Más allá de éstos, debe subrayarse que la farmacoterapia para la obesidad debe utilizarse por períodos de tiempo limitados variables para cada fármaco, y no de manera indefinida<sup>34</sup>.

A continuación, se discuten los datos preclínicos y clínicos esenciales de los medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento de la obesidad por la Food and Drug

Administration (FDA) de los Estados Unidos; al igual que aquellos aún no aprobados (prescripciones off-label), pero que han mostrado utilidad clínica notoria.

#### **Fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad**

□ **Orlistat:** Esta molécula promueve la pérdida de peso al inhibir las lipasas gastrointestinales, lo cual resulta en menor absorción de grasa desde el tracto digestivo, típicamente de alrededor de 30%. Esta inhibición parece ser mayor para la absorción de lípidos de alimentos sólidos en comparación con líquidos<sup>35</sup>. El uso de orlistat se ha correlacionado con disminución significativa del peso, IMC, circunferencia abdominal, colesterol total y colesterol LDL, en comparación con placebo<sup>36</sup>. Asimismo, se ha vinculado con reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, y glicemia en ayuno; y con un aumento significativo en la probabilidad del mantenimiento del peso a largo plazo. Sin embargo, se vincula con efectos adversos gastrointestinales con muy alta frecuencia, incluyendo esteatorrea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia y urgencia fecal. Estos efectos parecen impactar de manera negativa la adherencia terapéutica significativamente. Otros efectos adversos más severos, como la lesión renal o hepática, son muy poco frecuentes<sup>37</sup>.

□ **Fentermina/Topiramato:** Esta combinación fue aprobada en presentación de liberación controlada en el 2012, para el tratamiento de la obesidad en adultos con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, o aquellos con IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> y al menos una comorbilidad relacionada<sup>38</sup>. La fentermina actúa fundamentalmente promoviendo la liberación de norepinefrina e inhibiendo su recaptura en las neuronas de los núcleos orexigénicos en el hipotálamo, lo cual resulta en disminución del apetito. Adicionalmente, parece tener un efecto simpaticomimético a nivel periférico, elevando el gasto energético basal. Por otro lado, el topiramato potencia los efectos anorexigénicos en hipotálamo<sup>39</sup>. En tres estudios de Fase 3—EQUIP, CONQUER y SEQUEL—se observó que el tratamiento con fentermina/topiramato se asocia con una mayor pérdida de peso en comparación con el placebo, oscilando entre 5-15%, con una relación dosis-dependiente<sup>40</sup>. En general, la combinación es bien tolerada, asociado de manera poco frecuente con incremento de la frecuencia cardíaca, acidosis metabólica y deterioro cognitivo, al igual que otras alteraciones psiquiátricas<sup>41</sup>. Notoriamente, se ha demostrado que el topiramato es teratogénico y su uso debe ser cauteloso en mujeres en edad fértil<sup>42</sup>.

□ **Lorcaserina:** Este fármaco actualmente tiene las mismas indicaciones que la fentermina/topiramato; y actúa como agonista selectivo de los receptores de serotonina 2C en las neuronas secretoras de pro-opiomelanocortina (POMC) en hipotálamo, disminuyendo el apetito<sup>43</sup>. En un análisis combinado de los ensayos a gran escala BLOOM y BLOSSOM, el tratamiento con lorcaserina durante 52 semanas se asoció con una pérdida de peso de hasta  $\geq 10\%$ , acompañada de mejoras significativas en el perfil lipídico, glicemia, signos vitales y calidad de vida<sup>44</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, infecciones respiratorias altas y nasofaringitis.

Asimismo, existe el riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico al consumirse en combinación con otros fármacos serotoninérgicos<sup>45</sup>.

□ **Bupropion/Naltrexona:** Esta combinación fue aprobada por la FDA en el 2014 en presentación de liberación prolongada, con las mismas indicaciones de sus predecesores, fentermina/topiramato y lorcaserina<sup>46</sup>. El bupropion es un inhibidor de la recaptura de norepinefrina y dopamina, lo cual promueve la activación de las neuronas hipotálamicas secretoras de POMC. Por otro lado, la naltrexona es un antagonista de los receptores de opioides, que reduce la actividad del sistema de retroalimentación auto-inhibitorio de esta población de neuronas hipotálamicas, permitiendo la pérdida de peso de forma sostenida<sup>47</sup>. La eficacia y seguridad de esta combinación ha sido evaluada en cuatro grandes ensayos clínicos COR-I, COR-II, COR-BMOD y COR-Diabetes; se observó una pérdida de peso promedio de 6,1%, significativamente superior al tratamiento con placebo; además de reducciones importantes en la circunferencia abdominal, grasa visceral, trigliceridemia y niveles de HbA1C<sup>48</sup>. Los efectos adversos son relativamente menores, incluyendo mareos, cefalea e insomnio. No obstante, muestra numerosas interacciones con otros fármacos, incluyendo los inhibidores de la monoamino-oxidasa, agonistas opioides, benzodiacepinas, barbitúricos y anticonvulsivos<sup>49</sup>.

□ **Liraglutide:** Este fármaco es un agonista de los receptores de GLP-1 utilizado en el tratamiento de la DM2 en dosis de hasta 1,8 mg. No obstante, propulsado por los estudios SCALE Obesity and Prediabetes y SCALE Diabetes, la dosis de 3 mg fue aprobada en el 2014 para el tratamiento de la obesidad, asociado a una pérdida de peso promedio de 6%. Este tratamiento también se asoció con mejora significativa de la circunferencia abdominal, lípidos séricos, HbA1C y presión arterial<sup>50</sup>. Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y dolor abdominal, y son la principal causa de abandono del tratamiento; además de incrementos dosis-dependientes e irreversibles de la amilasa y lipasa pancreática<sup>51</sup>. Además, estudios en animales sugieren una asociación con el desarrollo de cáncer tiroideo, aunque la relevancia de este hallazgo no ha sido determinada en humanos<sup>52</sup>.

#### **Fármacos utilizados off-label para el tratamiento de la obesidad**

□ **Metformina:** Este antihiperlipemizante constituye uno de los fármacos fundamentales en el tratamiento de la DM2, actuando fundamentalmente como sensibilizador a la insulina. Adicionalmente, se asocia a pérdida de peso, vinculada fundamentalmente con reducción del apetito—secundaria a mayor sensibilidad a la insulina y leptina en las neuronas hipotálamicas—y modulación del almacenamiento y oxidación lipídica en hígado, músculo estriado y tejido adiposo<sup>53</sup>. Una revisión sistemática por Lentferink y cols.<sup>54</sup>, se determinó que la metformina se asoció con reducciones modestas del IMC, además de mejoría significativa de la sensibilidad a la insulina y disminución

de la progresión a DM2. No obstante otros autores aun ponen en duda el efecto de la metformina sobre el peso. Los efectos adversos de la metformina son bien conocidos, principalmente gastrointestinales, como dispepsia, diarrea y dolor abdominal. La acidosis láctica es severa, pero muy infrecuente<sup>55</sup>.

- **Pramlintide:** Este agente inyectable es un análogo de la amilina aprobado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y DM2, esencialmente reforzando los efectos de la insulina en el control de la glicemia post-prandial y la modulación del apetito<sup>56</sup>. El tratamiento con pramlintide durante 12 meses se ha asociado con mayor pérdida de peso inicial y mejor mantenimiento del peso en comparación con la administración de placebo; acompañado con mejoramiento de los niveles de HbA1C<sup>57</sup>. El pramlintide es bien tolerado en general, con las náuseas siendo su principal efecto adverso<sup>58</sup>.
- **Otros fármacos:** Tanto el topiramato como el bupropion se han utilizado de manera aislada para el tratamiento de la obesidad, con resultados prometedores en relación a su eficacia y seguridad<sup>59,60</sup>. En contraste, la fentermina sola<sup>61</sup> y el dietilpropion<sup>62</sup>, un derivado del bupropion con propiedades simpaticomiméticas sólo están aprobadas para el tratamiento “a corto plazo” de la obesidad, no parecen ser útiles a largo plazo, y su uso clínico esencialmente ha sido abandonado. Finalmente, la zonisamida, otro anticonvulsivo, ha mostrado una asociación a la pérdida de peso similar a la del topiramato. Esta pérdida de peso es modesta, de aproximadamente 5 kg en comparación de placebo, acompañada de efectos adversos relativamente leves, como náuseas, vómitos, cefalea y deterioro cognitivo<sup>63</sup>.

## CONCLUSIONES

Ante el crecimiento desmedido de la epidemia de la obesidad, la evaluación de todas las alternativas terapéuticas toma gran relevancia clínica. Hasta la fecha, la farmacoterapia para la obesidad parece ofrecer beneficios significativos para poblaciones selectas de pacientes. A medida que incrementa la comprensión de la fisiopatología de la obesidad, se espera que se agreguen nuevas opciones al arsenal farmacológico para la obesidad. En el futuro, se avecina la potencial introducción de nuevas drogas, como los antagonistas de neuropéptido Y, los antagonistas de receptores cannabinoides 1, nuevos agonistas de GLP-1 como el semaglutide, agonistas duales GLP-1/glucagón como la oxyntomodulina, análogos de la leptina, inhibidores de las lipasas e incluso “vacunas” contra la obesidad dirigidas a la ghrelina y la somatostatina, entre muchas otras propuestas<sup>64</sup>. Finalmente, el rol e importancia relativa de la farmacoterapia como complemento de las modificaciones del estilo de vida y otras intervenciones terapéuticas aún requiere mayor estudio a futuro.

## REFERENCIAS

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. Marzo de 2019;92:6-10.
2. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. diciembre de 2016;45(4):571-9.
3. Campoverde ME, Añez R, Salazar J, Rojas J, Bermúdez V. Factores de riesgo para obesidad en adultos de la ciudad de Cuenca, Ecuador. *Latinoam Hipertens*. 2014;9(3):1-10.
4. Ortíz R, Torres M, Peña Cordero S, Palacio Rojas M, Crespo JA, Sánchez JF, et al. Comportamiento epidemiológico de la obesidad y factores de riesgo asociados en la población rural de Cumbe, Ecuador. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2017;36(3):88-96.
5. Vera Ramírez KM, Anguisaca Castillo KI, Dávila Morocho MJ, Gusqui Gusqui IM, Rivera Vega EV, Hurtado Benavides JJ, et al. Obesidad en los pacientes con trastornos mentales: aspectos epidemiológicos, etiológicos y prácticos. *Latinoam Hipertens*. 2019;14(2):155-9.
6. De La Cruz Yamunaque E, Abril-Ulloa V, Arévalo Peláez C, Palacio Rojas M. Subestimación del índice de masa corporal a través de la autopercepción de la imagen corporal en sujetos con sobrepeso y obesidad. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 21 de noviembre de 2018;37(3):235-40.
7. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 4 de mayo de 2016;353:i2156.
8. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3-6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 de diciembre de 2018;6(12):944-53.
9. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 6 de julio de 2017;377(1):13-27.
10. Busutil R, Espallardo O, Torres A, Martínez-Galdeano L, Zozaya N, Hidalgo-Vega Á. The impact of obesity on health-related quality of life in Spain. *Health Qual Life Outcomes*. Diciembre de 2017;15(1):197.
11. Slagter SN, Vliet-Ostaptchouk JV van, Beek AP van, Keers JC, Lutgers HL, Klauw MM van der, et al. Health-Related Quality of Life in Relation to Obesity Grade, Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome and Inflammation. *PLOS ONE*. 16 de octubre de 2015;10(10):e0140599.
12. Tremmel M, Gerdtham U-G, Nilsson P, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 19 de abril de 2017;14(4):435.
13. Goettler A, Grosse A, Sonntag D. Productivity loss due to overweight and obesity: a systematic review of indirect costs. *BMJ Open*. 1 de octubre de 2017;7(10):e014632.
14. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity: part A. *Int J Surg Oncol*. Agosto de 2017;2(7):e17.
15. Shukla AP, Buniak WI, Aronne LJ. Treatment of Obesity in 2015: *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(2):81-92.
16. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. Mayo de 2019;15(5):288-98.

17. Velazquez A, Apovian CM. Pharmacological management of obesity. *Minerva Endocrinol.* Julio de 2018;43(3):356-66.
18. Glandt M, Raz I. Present and Future: Pharmacologic Treatment of Obesity. *J Obes.* 2011;2011:636181.
19. Sturgiss EA, Elmitt N, Haesler E, van Weel C, Douglas KA. Role of the family doctor in the management of adults with obesity: a scoping review. *BMJ Open.* 16 de 2018;8(2):e019367.
20. Kennedy BM, Kennedy KB, Sarpong DF, Katzmarzyk PT. Perceptions of Obesity Treatment Options Among Healthcare Providers and Low-Income Primary Care Patients. *Ochsner J.* 2016;16(2):158-165.
21. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Halford JCG, Yumuk V. Need for a Paradigm Shift in Adult Overweight and Obesity Management - an EASO Position Statement on a Pressing public Health, Clinical and Scientific Challenge in Europe. *Obes Facts.* 2014;7(6):408-16.
22. Surapaneni P, Vinales KL, Najib MQ, Chaliki HP. Valvular heart disease with the use of fenfluramine-phentermine. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(5):581-583.
23. Prasad A, Bhoi K K, Bala K, Anand K S, Pal H K. Phenylpropanolamine-induced intraventricular hemorrhage. *Neurol India* 2003;51:117-8.
24. Sam AH, Salem V, Ghatei MA. Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes.* 2011;2011:1-4.
25. R. Araujo J, Martel F. Sibutramine Effects on Central Mechanisms Regulating Energy Homeostasis. *Curr Neuropharmacol.* 1 de marzo de 2012;10(1):49-52.
26. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am.* enero de 2018;102(1):49-63.
27. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 5 de abril de 2005;142(7):525-31.
28. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* Diciembre de 2015;8(6):402-24.
29. Avery A, Langley-Evans SC, Harrington M, Swift JA. Setting targets leads to greater long-term weight losses and 'unrealistic' targets increase the effect in a large community-based commercial weight management group. *J Hum Nutr Diet.* Diciembre de 2016;29(6):687-96.
30. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab.* Junio de 2004;89(6):2616-21.
31. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes.* Agosto de 2015;39(8):1188-96.
32. Blomain ES, Dirhan DA, Valentino MA, Kim GW, Waldman SA. Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss. *ISRN Obes.* 16 de abril de 2013;2013:210524.
33. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term Drug Treatment for Obesity: A Systematic and Clinical Review. *JAMA.* 1 de enero de 2014;311(1):74-86.
34. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert J-M, Halford JCG, Frühbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts.* 2015;8(3):166-74.
35. Al-Suwailem K, Al-Tamimi AS, Al-Omar MA, Al-Suhibani MS. Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. *J Appl Sci Res C.* 2006;2006:4.
36. Jain S, Ramanand S, Ramanand J, Akat P, Patwardhan M, Joshi S. Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(2):99.
37. Sumithran P, Proietto J. Benefit-Risk Assessment of Orlistat in the Treatment of Obesity. *Drug Saf.* Agosto de 2014;37(8):597-608.
38. Gazewood JD, Barry K. Phentermine/Topiramate (Qsymia) for Chronic Weight Management. *Am Fam Physician.* 15 de octubre de 2014;90(8):576-8.
39. Steffen KJ, Kolotkin RL. A Review of the Combination of Phentermine and Topiramate Extended-Release for Weight Loss. *Comb Prod Ther.* 24 de octubre de 2012;2(1):3.
40. Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother.* Marzo de 2013;47(3):340-9.
41. Gadde K, Shin. Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia®) combination for the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* Abril de 2013;131.
42. Lonneman DJ Jr, Rey JA, McKee BD. Phentermine/Topiramate extended-release capsules (qsymia) for weight loss. *P T.* 2013;38(8):446-452.
43. Gustafson A, King C, Rey JA. Lorcaserin (Belviq): A Selective Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> Agonist In the Treatment of Obesity. *P T.* 2013;38(9):525-534.
44. Aronne L, Shanahan W, Fain R, Glicklich A, Soliman W, Li Y, et al. Safety and Efficacy of Lorcaserin: A Combined Analysis of the BLOOM and BLOSSOM Trials. *Postgrad Med.* octubre de 2014;126(6):7-18.
45. DiNicolantonio JJ, Chatterjee S, O'Keefe JH, Meier P. Lorcaserin for the treatment of obesity? A closer look at its side effects. *Open Heart.* octubre de 2014;1(1):e000173.
46. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *P T.* 2016;41(3):164-172.
47. Tek C. Naltrexone HCl/bupropion HCl for chronic weight management in obese adults: patient selection and perspectives. *Patient Prefer Adherence.* 4 de mayo de 2016;10:751-9.
48. Apovian CM. Naltrexone/bupropion for the treatment of obesity and obesity with Type 2 diabetes. *Future Cardiol.* Marzo de 2016;12(2):129-38.
49. Early J, Whitten JS. Naltrexone/Bupropion (Contrave) for Weight Loss. *Am Fam Physician.* 15 de abril de 2015;91(8):554-6.
50. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, Donsmark M, Jensen CB, DeVries JH. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants with Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care.* 2017;40(7):839-48.
51. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract.* 19 de diciembre de 2016;3(1):3-14.
52. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-Based Therapies Increase Cancer Risk? *Diabetes Care.* Agosto de 2013;36(Suppl 2):S245-52.
53. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* octubre

- de 2014;21(5):323-9.
54. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. *Drugs*. Diciembre de 2018;78(18):1887-901.
  55. Nasri H, Rafeian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. *J Res Med Sci*. 2014;19(7):658-664.
  56. Edelman S, Maier H, Wilhelm K. Pramlintide in the Treatment of Diabetes Mellitus: *BioDrugs*. 2008;22(6):375-86.
  57. Smith SR, Aronne LJ, Burns CM, Kesty NC, Halseth AE, Weyer C. Sustained Weight Loss Following 12-Month Pramlintide Treatment as an Adjunct to Lifestyle Intervention in Obesity. *Diabetes Care*. 1 de septiembre de 2008;31(9):1816-23.
  58. Lee NJ, Norris SL, Thakurta S. Efficacy and Harms of the Hypoglycemic Agent Pramlintide in Diabetes Mellitus. *Ann Fam Med*. 11 de enero de 2010;8(6):542-9.
  59. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials: Topiramate and weight loss. *Obes Rev*. Mayo de 2011;12(5):e338-47.
  60. Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu I, Baumeister D, Tracy DK. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(2):99-144.
  61. Li Z, Hong K, Yip I, Huerta S, Bowerman S, Walker J, et al. Body weight loss with phentermine alone versus phentermine and fenfluramine with very-low-calorie diet in an outpatient obesity management program: a retrospective study. *Curr Ther Res*. julio de 2003;64(7):447-60.
  62. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, et al. 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*. Agosto de 2009;33(8):857-65.
  63. Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR, Yonish GM, Allison DB, Bray GA. Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 12 de noviembre de 2012;172(20):1557-64.
  64. Srivastava G, Apovian C. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Curr Obes Rep*. Junio de 2018;7(2):147-61.