Artículo de opinión
Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):946-958.

Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica?

Up-to-date in the long-term pharmacological treatment of obesity. A therapeutic option?

Alejandra Alarcón-Sotelo,[1] Pedro Gómez-Romero,[2] Sonia De Regules-Silva,[3] María José Pardinas-Llergo,[4] Federico L Rodríguez-Weber,[5] Enrique J Díaz-Greene[6]

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica, con afección sistémica y de carácter multifactorial que constituye un grave problema de salud pública, considerada por la Organización Mundial de la Salud una epidemia global. La obesidad es resultado del equilibrio energético positivo por tiempo prolongado, donde la energía derivada de los alimentos excede la energía gastada en la vida cotidiana. En vía de poner fin a este problema de salud pública se han buscado opciones de tratamiento, si bien las modificaciones al estilo de vida, incluida la dieta y el ejercicio, siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la obesidad, estas modificaciones no han permitido mantener resultados a largo plazo, por esta razón los medicamentos contra la obesidad se vuelven una opción viable. Son cinco los medicamentos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento a largo plazo de la obesidad: orlistat, fentarmina/topiramato de liberación prolongada, lorcarserina, naltrexona/bupropión de liberación prolongada y liraglutida, mismos que han demostrado eficacia y seguridad necesaria para tomarse en cuenta como una opción terapéutica. En este artículo revisaremos la eficacia y seguridad de cada uno los medicamentos aprobados contra la obesidad que se encuentran disponibles.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; sobrepeso; medicamentos contra la obesidad; pérdida de peso.

Abstract

Obesity is a chronic disease, with systemic affection and of multifactorial character that constitutes a serious problem of public health, being considered by the World Health Organization a global epidemic. Obesity is the result of a positive energy balance by a long time, where the energy derived from food exceeds the energy expended in everyday life. In order to put an end to this public health problem, treatment options have been sought, although the modifications to the lifestyle included diet and exercise are still the cornerstone of the treatment for obesity, these modifications have not allowed to maintain long-term results; for this reason anti-obesity drugs become a viable option. There are five drugs approved by the FDA nowadays for the long-term treatment of obesity: orlistat, phentermine/topiramate prolonged release, lorcarserin, naltrexone/bupropion prolonged release, and liraglutide, which have shown efficacy and the necessary safety to be taken into account as a therapeutic option. In this article we will review the effectiveness and safety of each of the approved anti-obesity drugs that are available.

KEYWORDS: Obesity; Overweight; Antiobesity drugs; Weight loss.

[1] Residente de Medicina Interna Hospital Ángeles Pedregal de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.
[2] Residente de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.
[3] Internista, Universidad La Salle, Maestría en Psicoanálisis IMPAC. Diplomado en nutrición clínica y obesidad, ITESM.
[4] Internista.
[5] Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna.
[6] Profesor titular de la residencia de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 17 de febrero 2018
Aceptado: mayo 2018

Correspondencia
Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como
Alarcón-Sotelo A, Gómez-Romero P, De Regules-Silva S, Pardinas-Llergo MJ y col. Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):946-958.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022

ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad crónica, con afección sistémica y de carácter multifactorial caracterizada por la acumulación excesiva de grasa, que constituye un grave problema de salud pública, que incrementa la morbilidad y mortalidad, disminuye la supervivencia y la calidad de vida, con gran repercusión económica en todos los países afectados; es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una epidemia global.[1] Hasta 2015, se estimaba que existían 1.5 mil millones de personas con sobrepeso y 600 millones de adultos con obesidad (13%) en todo el mundo, definida esta última por un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m^2.[2]

Además de las enfermedades infecciosas, los padecimientos crónicos, como diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer y obesidad probablemente sean los que encabecen la lista de causas relacionadas con discapacidad, morbilidad y mortalidad en el siglo XXI,[3] por ello es importante ampliar las estrategias de tratamiento de todos estos padecimientos.

El peso corporal está influido por un complejo sistema en el que se incluyen factores genéticos, ambientales y mecanismos neuroendocrinos de retroalimentación negativa regulados por el hipotálamo, sitio central para la regulación homeostática del peso corporal. Una forma útil y fácil de conceptualizar la obesidad, pero lejos de la complejidad de su fisiopatología, es por la perpetuidad de un equilibrio energético positivo por tiempo prolongado, donde la energía derivada de los alimentos excede la energía gastada en la vida cotidiana.[4]

Es bien sabido que México ocupa el primer lugar en obesidad infantil y en adultos en todo el mundo, seguido por nuestro país vecino Estados Unidos.[1] La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT efectuada en 2016 evaluó la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños, adolescentes y adultos, reportando que 3 de cada 10 niños en edad escolar (5 a 11 años de edad) padecen sobrepeso u obesidad, lo que se traduce en prevalencia combinada de 33.2%, cifra que se incrementa en la adolescencia (12 a 19 años de edad) a 34.9% y en los adultos (> 20 años) la prevalencia combinada es de 72.5%, es decir 7 de cada 10 adultos.[5,6]

Resulta verdaderamente alarmante el peligro que confiere padecer sobrepeso u obesidad, cuestión que la población en general no ha asimilado en forma adecuada. Existe clara evidencia médica acerca del incremento en el riesgo de padecer: intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, reducción de HDL, microalbuminuria, constituyendo el síndrome metabólico, así como riesgo de diversas enfermedades, como: enfermedad coronaria, dislipidemia, eventos vasculares cerebrales, osteoartritis, enfermedad hepatobilliar, enfermedad por reflujo gastroesofágico, lumbalgia, apnea obstructiva del sueño, asma, cáncer (de colon, endometrio, próstata y mama), entre otras. A pesar de la basta cantidad de información de la morbilidad y mortalidad asociadas con la obesidad, el número de individuos clasificados como obesos sigue incrementándose anualmente.[7]

La pérdida de peso genera muchos resultados positivos, tiene el potencial de disminuir las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares al disminuir las cifras tensionales y mejorar las concentraciones de colesterol y triglicéridos, asimismo, los pacientes diabéticos logran controlar sus concentraciones de glucosa en sangre, lo que, a su vez, da lugar a menor requerimiento de hipoglucemiantes orales e insulina.[7] La exitosa pérdida de peso mejora la calidad de vida, la movilidad, la función diaria y el bienestar psicológico.[8]

Está bien establecido que las modificaciones al estilo de vida, incluida la dieta y el ejercicio, son la base del tratamiento de la obesidad.[9] Sin embargo, estas modificaciones no conducen a la pérdida de peso a largo plazo en la mayoría de los individuos obesos y éstos tienden a recuperar el peso en ausencia de estas intervenciones en forma continua.[10] El hecho de que las modificaciones a los hábitos alimenticios y la realización de actividad física no hayan logrado ser una terapia curativa se debe a múltiples factores, entre ellos: la falta de acceso a alimentos saludables, la inferioridad de los alimentos recién preparados con la comida rápida o los alimentos preenvasados, la comercialización de productos no saludables, lugares poco accesibles económicamente hablando o inseguros para realizar actividad física, hábitos culturales en donde se ha incrementado la conducta sedentaria, estrés excesivo y falta de sueño.[4]

La conceptualización de la obesidad como enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo ha orillado a los científicos a centrarse cada vez más en el papel de las terapias complementarias contra la obesidad, particularmente la terapia farmacológica. El objetivo no es encontrar la pastilla milagrosa, sino encontrar un régimen farmacológico que sea seguro y efectivo y que, en combinación con dieta y ejercicio, logre la reducción significativa y sostenida del peso corporal y, por consiguiente, los beneficios de esta reducción.[4]

Fundamento fisiológico del tratamiento contra la obesidad

Las estrategias farmacológicas para la pérdida de peso incluyen tres mecanismos: *1)* disminución en la ingesta de alimentos o de la absorción de nutrientes, *2)* aumento en el gasto energético en reposo o relacionado con la actividad física y *3)* modulación de adipocitos.[11,12]

La reducción del apetito es el principal mecanismo de los medicamentos para lograr pérdida de peso, el núcleo arqueado en el hipotálamo es el actor principal en la regulación del apetito, éste contiene dos poblaciones de neuronas; unas coexpresan proteína r-agouti (AgRP, por sus siglas en inglés) y neuropéptido Y que aumentan la ingesta de alimentos, y el otro núcleo coexpresa proopiomelanocortina (POMC) y transcripción regulada de cocaína y anfetamina (TRCA), que inhiben la ingesta de alimentos, estos núcleos son estimulados por diversas señales periféricas que cruzan la barrera hematoencefálica para lograr el equilibrio energético (glucosa, insulina, leptina, factores derivados del intestino GLP-1 y péptido Y, grelina, entre otros).[11] La actividad neuronal POMC también está modulada por señalización dopaminérgica y serotoninérgica en otras regiones del cerebro.[13]

El apetito está regulado, además, por señales ambientales y emocionales, estos estímulos asociados con recompensa están conformados por el sistema mesocorticolímbico.[14]

Recientemente surgió interés en el aumento del gasto de energía en reposo por medio de la activación farmacológica de la grasa parda. La grasa parda expresa altas concentraciones de una proteína llamada termogenina (UCP 1, por sus siglas en inglés), que se encarga de generar calor no asociado con temblor mediante el desacoplamiento del sustrato mitocondrial para la producción de ATP, lo que se traduce en desperdicio de energía.[15,16] El principal activador de la termogenina es el frío; sin embargo, hay factores periféricos que la activan, como las catecolaminas, hormona tiroidea, glucagón y factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21), este mecanismo también se ha asociado con pérdida de peso.[16,17]

Todo esto es importante desde el punto de vista de los blancos farmacológicos, de tal

DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022

forma que los que bloquen los tres mecanismos mencionados tendrán mayor efecto en la pérdida de peso.

Requisitos para la aprobación del tratamiento farmacológico de la obesidad

La Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son los responsables de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos para pérdida de peso antes de que salgan al mercado.[18] Para que la FDA apruebe un fármaco para pérdida de peso, éste debe cumplir con algunos criterios, como que el promedio de pérdida de peso en comparación con placebo sea de 5% durante un año, mientras que para que la EMA lo autorice debe reducir > 10% del peso corporal total; la determinación de este porcentaje es secundaria a que se ha comprobado que con la reducción de 5 y 10% del peso se disminuye el riesgo cardiovascular, enfermedades renales y osteoartritis.[19,20] Otro requisito es que por lo menos 35% de los pacientes que reciban el fármaco tengan pérdida de 5% del peso corporal total y sea aproximadamente el doble en comparación con los pacientes que reciben placebo.[4] Debido a la heterogeneidad de la población obesa, el medicamento para bajar de peso debe cumplir con un perfil estricto en cuestión de eficacia, seguridad y durabilidad.[4]

Historia del tratamiento farmacológico contra la obesidad

El problema que ha surgido en el desarrollo de medicamentos para la pérdida de peso no ha sido por la eficacia de éstos, sino por su seguridad.[4] Tal es el caso de la combinación de la fenuramina con fentarmina conocido como Phen-Fen, ambos análogos de la anfetamina que a pesar de su popularidad en el decenio de 1990 tuvieron como consecuencia hipertensión pulmonar y valvulopatías, por lo que esta combinación se retiró del mercado.[21] Al igual que aminorex e hipertensión pulmonar crónica, fenilpropanolamina y hemorragias intracraneales y eventos vasculares cerebrales, efedrina e infartos cardiacos, hipertensión arterial, eventos vasculares cerebrales y muerte súbita, y la sibutramina que se relacionó con aumento de los eventos cardiovasculares, aunque este efecto únicamente se observó en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente; sin embargo, fue suficiente para retirarlo del mercado,[22,23] entre otros fármacos.

Hasta el momento, la FDA ha aprobado una serie de medicamentos para el tratamiento de la obesidad que se clasifican en dos grupos: tratamiento a largo plazo y a corto plazo (≤ 3 meses).[24] Desde 2012 la FDA aprobó cuatro fármacos para el tratamiento de la obesidad que incluyen fentarmina/topiramto, lorcarserina, naltrexona/bupropión y liraglutida; sin embargo, de estos medicamentos la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) únicamente ha aprobado los dos últimos.[24] La lista de medicamentos aprobados por la FDA se describe en el **Cuadro 1**.[25]

El principal motivo para prescribir fármacos para la reducción de peso es mejorar el apego al plan dietético con la restricción calórica necesaria, disminuyendo la sensación de privación de los pacientes. La mejoría del apego es uno de los predictores más importantes para lograr reducción de peso exitosa.[26] El tratamiento farmacológico disponible actualmente logra una pérdida de peso intermedia entre la obtenida con intervenciones al estilo de vida y la cirugía bariátrica; sin embargo, su accesibilidad en comparación con la cirugía hace que todos enfoquemos la atención en esta forma de tratamiento.[24]

Cuadro 1. Medicamentos aprobados por la FDA para pérdida de peso a largo plazo

Medicamento	Dosis	Mecanismo de acción	Pérdida de peso	Efectos adversos comunes	Contraindicaciones	Duración máxima del tratamiento
Orlistat	60 a 120 mg, tres veces al día	Inhibidor de lipasa pancreática y gástrica	~2.6 kg	Flatulencia, esteatorrea, evacuación oleosa, urgencia e incontinencia fecal, dolor abdominal, insuficiencia hepática	Insuficiencia hepática, síndrome de mala absorción crónica, colestasis, administración de ciclosporina, levotiroxina, warfarina o fármacos antiepilépticos. Embarazo categoría X o lactancia	12 semanas
Lorcaserina	10 mg, dos veces al día	Agonista selectivo del receptor de serotonina $5HT_{2C}$	~3.3 kg	Cefalea, mareo, somnolencia, visión borrosa, náuseas, boca seca, fatiga, seca, nasofaringitis	Depresión, IMAO, ISRS, IRNS, hierba de San Juan, triptanos, bupropión, dextro-metorfano, embarazo	12 semanas
Fentermina/topiramato	Dosis inicial: 3.75/23 mg al día Dosis recomendada: 7.5/46 mg Dosis máxima: 15/92 mg al día	Fentermina: agente liberador de norepinefrina. Topiramato: modulador del receptor GABA	~8.8 kg	Boca seca, alteraciones en el sabor, parestesias, mareos, insomnio, palpitaciones, estreñimiento, disgeusia	Enfermedad cardiovascular, arritmias, hipertensión arterial no controlada, hipertiroidismo, convulsiones, glaucoma. Embarazo categoría X	2 años
Naltrexona/bupropión	8/90 mg al día Dosis máxima: 32/360 mg al día	Naltrexona: antagonista de opioides Bupropión: inhibidor de recaptura de dopamina y norepinefrina	~5 kg	Náusea, vómito, cefalea, mareo, insomnio, estreñimiento, elevación de la presión arterial	Hipertensión no controlada, convulsiones, trastornos de alimentación, administración de opioides, insuficiencia hepática, glaucoma Embarazo categoría X	24 semanas
Liraglutida	0.6-3.0 mg	Agonista del receptor GLP-1	~5.2 kg	Náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, hipoglucemia, colecistitis, pancreatitis	Antecedente de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo II Embarazo categoría X	12 meses

En el cuadro se describen los cinco medicamentos aprobados para el tratamiento de la obesidad a largo plazo; se describe la dosis establecida, el mecanismo de acción, el promedio de pérdida de peso, los principales efectos adversos, las contraindicaciones y la duración máxima del tratamiento.
GABA: ácido gamaaminobutírico; GLP-1: péptido similar a glucagón 1; IMAO: inhibidor monoaminooxidasa; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina; IRNS: inhibidor de la recaptura de norepinefrina y serotonina.
Modificado de la referencia 25.

DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022

Medicamentos aprobados para tratamiento a largo plazo de la obesidad

Orlistat

Es el único fármaco con actividad periférica, inhibidor de la lipasa intestinal que reduce la absorción de grasa en aproximadamente 30%,[17] al unirse e inhibir la lipasa producida por el páncreas y el estómago que actúa en el intestino delgado hidrolizando los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos y monoglicéridos, que son los que se absorben vía transportadores expresados en las células epiteliales intestinales.[26] Fue aprobado por la FDA en 1999 como terapia adjunta y ha sido el único que se ha mantenido vigente hasta la fecha para tratamiento a largo plazo.[27] Está disponible sin receta médica en presentación de 60 y 120 mg tres veces al día.

El estudio XENDOS, que incluyó 3305 pacientes, demostró pérdida de peso de 5.8 kg en el grupo de orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en comparación con pérdida de 3 kg en el grupo placebo en un seguimiento de cuatro años; 52.8% de los pacientes del grupo de orlistat perdieron > 5% del peso corporal total y 26.2% perdieron > 10%.[28] En general, en los ensayos clínicos controlados se ha observado reducción de peso promedio de entre 2.7 y 3.19 kg en comparación con placebo en uno a dos años a dosis de 60 a 120 mg tres veces al día.[29] Esta pérdida de peso se relaciona con mejoría en las cifras de presión arterial, resistencia a la insulina, concentraciones séricas de colesterol y a cuatro años hubo disminución del riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 2 en poblaciones en riesgo, además de mejor control glucémico (descenso de 0.4% HbA1c) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.[30]

Se han demostrado pocos efectos adversos, principalmente gastrointestinales; la esteatorrea es el efecto adverso más común, también flatulencias, dolor abdominal y urgencia fecal.[31] En 2010 se emitió una advertencia de la aparición de daño hepático severo en eventos aislados, además de nefrolitiasis y nefropatía por oxalato.[32] Durante la administración de orlistat, se recomienda la adición de un multivitamínico diario pero separado temporalmente de la dosis de orlistat por al menos dos horas.[32]

Lorcaserina

Es un agonista del receptor de serotonina 5-HT2c aprobado por la FDA en junio de 2012 para el tratamiento a largo plazo de la obesidad.[33] Uno de los procesos fisiológicos de la serotonina es la regulación de la saciedad posprandial mediante los receptores 5HT2c del hipotálamo y posiblemente 5-HT1A, 5-HT1B y 5HT6, a través del sistema proopiomelanocortina (POMC).[34] La lorcaserina tiene particular afinidad por los receptores 5-HT2c, lo que previene algunos efectos adversos, particularmente alucinaciones, asociado con el receptor 5-HT2A y cardiovasculares (valvulopatía e hipertensión pulmonar) asociado con el receptor 5-HT2B.[34] Debido a su efecto a nivel central es una sustancia controlada y la dosis recomendada por la FDA es de 10 mg dos veces al día.

En 2010 se publicó el estudio BLOOM, en el que se incluyeron 3182 pacientes con sobrepeso y obesidad y se administró lorcaserina 10 mg dos veces al día contra placebo durante 52 semanas; al año 47.5% de los pacientes que recibieron lorcaserina perdieron > 5% del peso corporal total en comparación con 20.3% que recibió placebo, esto se traduce a 5.8 ± 0.2 kg con lorcaserina y 2.2 ± 0.1 kg con placebo; el peso a dos años se mantuvo en 67.9% de los pacientes que recibieron lorcaserina contra 50.3% del grupo placebo con $p < 0.0001$.[35]

Asimismo, en el estudio BLOSSOM, publicado un año después, se incluyeron 4008 pacientes

con sobrepeso u obesidad, los pacientes a los que se les administró lorcaserina 10 mg dos veces al día o una vez al día perdieron al menos 5% del peso corporal total (47.2 y 40.2%, respectivamente) en comparación con 25% del grupo placebo con $p < 0.001$, también se logró pérdida de peso de al menos 10% del peso corporal total en 22.6% del grupo con lorcaserina 10 mg dos veces al día y 17.4% con lorcaserina 10 mg una vez al día, en comparación con 9.7% del grupo placebo.[36] El estudio BLOOM-DM 2012 evaluó la eficacia y seguridad de lorcaserina para pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se demostró pérdida de peso ≥ 5% de 37.5% con lorcaserina 10 mg dos veces al día y de 44.7% una vez al día en comparación con 16.1% en el grupo placebo, y la HbA1c disminuyó 0.9 ± 0.06 con lorcaserina 10 mg dos veces al día y 1.0 ± 0.09 con lorcaserina una vez al día en comparación con 0.4 ± 0.06 con placebo ($p < 0.0001$ para cada uno), el principal efecto adverso en este estudio fue hipoglucemia sintomática que requirió ajuste de hipoglucemiantes orales.[37]

Es un medicamento bastante bien tolerado y sus efectos adversos principales incluyen cefalea, mareo, fatiga, y náuseas, la preocupación principal con este medicamento es la asociación que pudiera existir con valvulopatía por su posible efecto en los receptores 5-HT2b que se encuentran en las valvas cardiacas; sin embargo, debido a la selectividad que tiene por los receptores 5HT2c, en el estudio BLOSSOM no se reportó significación estadística respecto a este posible efecto adverso con ecocardiogramas de seguimiento; sin embargo, la FDA argumenta que se requieren más estudios y suspender en caso de síntomas asociados con valvulopatía.[35]

Fentermina/topiramato liberación prolongada

Poco después de que se aprobó la lorcaserina, la FDA aprobó en 2012 la combinación fija de liberación controlada de fentermina/topiramato (Fen/Top) como tratamiento a largo plazo de la obesidad y ha sido el medicamento con los resultados más altos en relación con pérdida de peso.[38] Es un medicamento controlado, y las presentaciones incluyen dosis de inicio de 3.75/23 mg, dosis de tratamiento de 7.5/46 mg-11.25/69 mg y dosis máxima de 15/92 mg.

La fentermina incrementa las concentraciones de norepinefrina en el hipotálamo, lo que mejora la señalización de la vía neuronal POMC y suprime el apetito.[39] El topiramato es un agonista GABA que se aprobó inicialmente para el tratamiento de la migraña y epilepsia, induce la supresión del apetito mediante la modulación de canales dependientes de voltaje (Na y Ca tipo L), incrementa la actividad de los receptores GABA-A, inhibe receptores de glutamato AMPA/kainato y la actividad de anhidrasa carbónica; además, en diversos estudios se demostró la capacidad del topiramato para inhibir los antojos compulsivos y el comportamiento adictivo.[40]

Tres ensayos clínicos demostraron su eficacia en la reducción de peso. El primer estudio denominado CONQUER (n = 2487) encontró a la semana 56 reducción de peso de -10.2 kg con Fen/Top 15/92 mg, de -8.1 kg con Fen/Top 7.5/46 mg en comparación con -1.4 kg con placebo ($p < 0.0001$); 62% de los pacientes logró pérdida de 5% con Fen/Top 7.5/46 mg y 70% con Fen/Top 15/92 mg, mientras que sólo 21% de los pacientes del grupo placebo.[41]

El segundo ensayo clínico, EQUIP, demostró que a la semana 56 del estudio los pacientes con Fen/Top 3.75/23 mg disminuyeron 5.1% de peso, con Fen/Top 15/92 mg disminuyeron 10.9% y con placebo sólo 1.6%. El grupo Fen/Top 15/92 mg tuvo cambios benéficos en relación con la presión arterial, glucosa en ayuno, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL.[42]

DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022

El tercer ensayo clínico, SEQUEL (n = 676), demostró que a la semana 108 Fen/Top se asoció con pérdida de peso significativa y sostenida en comparación con placebo de -9.3% con Fen/Top 7.5/46 mg, de -10.5% con Fen/Top 15/92 mg y de -1.8% con placebo. La combinación de Fen/Top mejoró las variables cardiovasculares y metabólicas y disminuyó la incidencia de diabetes mellitus en comparación con placebo.[43]

Los principales efectos adversos incluyen boca seca, parestesias, estreñimiento, insomnio, mareo y disgeusia.[40-43] Debido a que también se observó incremento de la frecuencia cardiaca, la FDA solicitó un estudio con resultados cardiovasculares que no se ha realizado, además, en las mujeres que fueron expuestas a topiramato en el primer trimestre del embarazo hubo incremento de efectos teratogénicos (labio leporino con o sin paladar hendido), por lo que es requisito antes de iniciar el tratamiento y mensualmente una prueba de embarazo negativa.[44] En general, no se recomienda este tratamiento en pacientes con enfermedad vascular reciente o inestable, depresión o ideación suicida, está contraindicado en glaucoma e hipertiroidismo.[44]

Se recomienda empezar con la dosis más baja de 3.75/23 mg y aumentar a las dos semanas a 7.5/46 mg, si la pérdida de peso a tres meses es < 3% se recomienda suspender el medicamento o subir la dosis a 11.25/69 mg durante dos semanas para posteriormente dar dosis máxima de 15/92 mg. Si la pérdida de peso es < 5% a tres meses con la dosis máxima debe suspenderse el medicamento.[44]

Naltrexona/bupropión de liberación prolongada

La combinación de naltrexona/bupropión (Nal/Bup) fue aprobada por la FDA en septiembre de 2014 y en 2015 por la Agencia Europea de Medicamentos.[38]

El bupropión es un inhibidor de la recaptura de dopamina/norepinefrina inicialmente prescrito como antidepresivo y para el cese del tabaquismo, pero también demostró efectos en relación con pérdida de peso, esto secundario a la estimulación en las neuronas POMC hipotalámicas, con lo que disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético al incrementar la termogénesis mediante la secreción de melanocortina predominantemente hormona estimulante α-melanocito (α-MSH).[39] La naltrexona es un antagonista del receptor de opioide, prescrito para tratar la dependencia al alcohol y para disminuir los antojos a través de la supresión de la acción de la β endorfina en las vías de recompensa dopaminérgica.[45]

Cuatro ensayos clínicos demostraron su efecto en la pérdida de peso con seguimiento a 56 semanas en todos. El primer estudio, COR-I, incluyó 1742 pacientes con sobrepeso u obesidad más dislipidemia, hipertensión o ambas; se encontró un porcentaje de pérdida de peso en el grupo Nal/Bup 32/360 mg de -6.1%, en el grupo Nal/Bup 16/360 mg de -5.0%, mientras que en el grupo placebo fue de -1.3% con $p < 0.0001$.[46]

El segundo ensayo, denominado COR-BDOM, incluyó 793 pacientes obesos, comparó placebo más modificación intensiva al estilo de vida contra Nal/Bup 32/360 mg más modificación intensiva al estilo de vida, los resultados demostraron mayor pérdida de peso en el grupo Nal/Bup de 11.5 ± 0.6% contra placebo 7.3 ± 0.9% con $p < 0.001$.[47]

En 2013 se publicó el estudio COR-II, en el que se incluyeron 1496 pacientes con sobrepeso u obesidad y dislipidemia, hipertensión arterial o ambas; se comparó la administración de Nal/Bup 32/360 mg contra placebo, se reportó pérdida de peso mayor con la administración de Nal/Bup 32/360 mg a la semana 28 de -6.5% contra -1.9% en el grupo placebo, y a la semana

56 de -6.4% contra 1.2% en el grupo placebo; además, la combinación de Nal/Bup disminuyó varios marcadores de riesgo cardiometabólico, así como la calidad de vida relacionada con el peso y el control de la alimentación.[48]

El cuarto ensayo clínico publicado, COR-D, incluyó 505 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y también demostró mayor reducción en el grupo Nal/Bup 32/360 mg de -5% contra -1.8% en el grupo placebo con $p < 0.001$, además de lograr reducción de HbA1c de -0.6% contra -0.1% en el grupo placebo; asimismo, en el grupo Nal/Bup hubo disminución de las concentraciones de triglicéridos y colesterol HDL.[49]

Los principales efectos adversos asociados con la administración de Nal/Bup son náusea, cefalea, estreñimiento, mareo, vómito, boca seca e insomnio.[46-49] Además, el medicamento se ha asociado con elevación transitoria de la presión arterial, por lo que se recomienda monitoreo constante de la misma; se realizó un ensayo clínico para valorar los efectos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, evento vascular cerebral no fatal e infarto de miocardio no fatal) y los resultados a la mitad del estudio revelaron un HR de 0.88 (IC 0.57-1.34), por lo que se suspendió el estudio antes de que la FDA lo completara; ante estos hallazgos Nal/Bup no pareciera incrementar los eventos cardiovasculares mayores.[50] El bupropión se ha asociado con ideación suicida, por lo que se extendió una alerta por parte de la FDA para la combinación de Nal/Bup.[50]

Debido a que no es un medicamento con potencial de abuso, no es una sustancia controlada. El tratamiento es poco cómodo para los pacientes, se inicia con dosis de Nal/Bul 8/90 mg durante una semana, para luego incrementar la dosis a una tableta dos veces al día para la segunda semana, la tercera semana dos tabletas por la mañana y una por la noche y finalmente se aumenta para llegar a la dosis de tratamiento que es 32/360 mg, es decir, dos tabletas por la mañana y dos por la noche.[44]

Liraglutida

Es un agonista de larga acción del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés), que inicialmente se aprobó como tratamiento de segunda línea contra la diabetes mellitus tipo 2, y en diciembre de 2014 se aprobó para tratamiento de la obesidad con al menos una comorbilidad relacionada con la misma, como hipertensión, diabetes o dislipidemia.[38] El GLP-1 es una incretina endógena que se secreta en las células L del intestino en respuesta a la ingesta de alimentos que estimula la liberación de insulina, inhibe la secreción de glucagón y gluconeogénesis con lo que se reducen las concentraciones séricas de glucosa.[38] Además, retrasa el vaciamiento gástrico e incrementa la saciedad mediante la estimulación de las neuronas POMC en el hipotálamo.[38]

A diferencia de otros medicamentos contra la obesidad, liraglutida se administra por vía subcutánea con una pluma inyectable precargada. La dosis recomendada para el tratamiento de la obesidad es de 3 mg/día, se inicia con una dosis de 0.6 mg y se incrementa en intervalos de 0.6 mg semanalmente hasta llegar a 3 mg/día. Si la pérdida de peso es < 4% por cuatro meses se recomienda suspender el medicamento.[44]

Tres estudios han demostrado la eficacia de liraglutida. El primer ensayo clínico publicado en 2012 tuvo una población de 564 de adultos no diabéticos con seguimiento de dos años, en el primer año los pacientes que recibieron liraglutida 3 mg perdieron 5.8 kg más en comparación con el grupo placebo y 3.8 kg más que el grupo con orlistat con $p < 0.0001$, a los dos años los del grupo liraglutida 2.2/3 mg perdieron 3 kg en promedio más que los del grupo de orlistat,

DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022

$p < 0.001$, mantuvieron la pérdida de 7.8 kg, disminuyeron la grasa corporal en 15.4% e incrementaron tejido magro en 2%; además, la prevalencia de prediabetes y síndrome metabólico disminuyó en 52 y 59%, respectivamente, con mejoría en las cifras de presión arterial y las concentraciones de lípidos.[51]

El segundo ensayo clínico publicado en 2013, denominado SCALE, incluyó 422 adultos no diabéticos que habían perdido > 5% con una dieta hipocalórica y comparó la administración de liraglutida 3 mg contra placebo con seguimiento de 56 semanas; se reportó pérdida de peso adicional de 6.2% en el grupo de liraglutida, mientras que en el placebo sólo fue de 0.2%; 81.4% de los pacientes que recibieron liraglutida mantuvieron más de 5% de la pérdida de peso en comparación con placebo (48.9%) con OR de 4.8.[52]

El tercer ensayo clínico se publicó en 2015, con una población de 3731 adultos no diabéticos. A la semana 56, los pacientes que recibieron liraglutida 3.0 mg perdieron 8.4 ± 7.3 kg del peso corporal total en comparación con 2.8 ± 6.5 kg en el grupo placebo. El 63.2% de los pacientes del grupo de liraglutida perdieron al menos 5% y 33.1% perdió 10% del peso corporal total.[53]

Los efectos adversos más frecuentes fueron náusea y vómito leve a moderado que afectan a 40% de los pacientes que reciben el fármaco, así como diarrea o estreñimiento, hipoglucemia, cefalea, dispepsia, fatiga, mareo y dolor abdominal; los efectos adversos graves son pancreatitis, dolor precordial y bronquitis.[44,51-53] En estudios con animales, la liraglutida causó tumores de células c tiroideas, no se sabe si este efecto pudiera observarse en humanos; sin embargo, está contraindicada en pacientes con antecedentes personales, familiares o ambos de cáncer medular de tiroides o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo II.[44] Además, en 34% de los pacientes incrementa la frecuencia cardiaca hasta 10 lpm y en 5% 20 lpm en reposo, en 6% causa taquicardia en reposo > 100 lpm, por lo que debe suspenderse en caso de taquicardia sostenida.[32] No deben combinarse análogos de GLP-, ni prescribirse en pacientes que reciben insulina.[44]

Recomendaciones de guías internacionales

En 2006, en las guías de práctica clínica canadienses se sugiere la administración de ciertos fármacos en adultos con sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m^2) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2) y con diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 que no logran o no mantienen una pérdida de peso clínicamente importante con dieta y ejercicio, se define pérdida significativa entre 5 y 10% del peso corporal total, porque esta pérdida se asocia con mejoría en el control glucémico, de presión arterial y de las concentraciones de lípidos.[54]

La Sociedad Americana de Cardiología, en conjunto con el Colegio Americano de Cardiología (ACC/AHA), publicaron en 2013 las guías para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos, en donde insisten en las modificaciones al estilo de vida, incluida dieta hipocalórica y ejercicio, así como unirse a programas individuales o en grupo con personal capacitado; con estas medidas debe lograrse mantener la reducción de 3 a 5% del peso corporal total; como opinión del experto se recomienda ofrecer la opción de tratamiento farmacológico cuando el paciente es incapaz de perder peso a pesar de las intervenciones con dieta y ejercicio y tienen IMC ≥ 30 o ≥ 27 kg/m^2 con al menos una comorbilidad asociada con la obesidad, que estén motivados a perder peso.[11]

En 2014, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado (NICE, por sus siglas en inglés) publicó las guías de recomendación para la identificación, evaluación y manejo de la obesidad,

y entre sus recomendaciones en relación con el tratamiento farmacológico únicamente refiere ofrecer este tipo de ayuda cuando la dieta, el ejercicio y las modificaciones al estilo de vida hayan iniciado y no se haya logrado llegar a la meta de pérdida de peso o que los pacientes se mantengan en una meseta; asimismo, a largo plazo se recomiendan para el mantenimiento del peso y no tanto para la pérdida adicional.[55]

Asimismo, las guías europeas publicadas en 2015 recomiendan la terapia farmacológica como parte de una estrategia para el manejo de la obesidad en los pacientes con IMC $\geq$ 30 kg/m^2 o $\geq$ 27 kg/m^2 con alguna enfermedad asociada con la obesidad, evaluar la eficacia de la terapia a los tres meses y si se alcanza la meta (reducción > 5% del peso corporal total en pacientes no diabéticos y > 3% del peso corporal total en diabéticos); de otra forma debe suspenderse el tratamiento y buscar otra opción.[56]

Por último, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y del Colegio Americano de Endocrinología (AACE/ACE) publicaron en 2016 las guías para el cuidado médico de pacientes con obesidad, lo recomiendan como terapia adjunta a las modificaciones al estilo de vida, aceptan que los fármacos para bajar de peso generan mayor pérdida de peso y logran un mejor mantenimiento del peso comparado con las modificaciones al estilo de vida únicamente y recomiendan ofrecer este tipo de tratamientos a personas con obesidad en quienes los beneficios superen los riesgos; no recomiendan los tratamientos a corto plazo porque no han ofrecido beneficios para la salud a largo plazo; para tomar una decisión en relación con el fármaco, como en todo, hay que individualizar al paciente.[57]

CONCLUSIÓN

Los cambios en los hábitos de vida, incluidos los hábitos alimenticios y de actividad física, son críticos en cualquier programa establecido para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Desde 1977 con la introducción del modelo del hombre como unidad biopsicosocial,[58] la medicina incluye a la salud mental y ciencias del comportamiento como aspectos fundamentales a tomar en cuenta en el tratamiento de las enfermedades crónicas; sin embargo, son ciencias que están aún en desarrollo, pero será importante considerarlas parte del manejo integral del sobrepeso y la obesidad. En la actualidad surge la disciplina de psicología de la alimentación, que intenta aportar a la medicina el conocimiento de cómo factores relacionados con la conducta, psicosociales y psiquiátricos favorecen la emergencia de enfermedades crónicas epidémicas y cómo puede incidirse en ellos como parte del tratamiento de estos padecimientos.[59]

Es evidente que el tratamiento farmacológico constituye una herramienta valiosa para lograr el apego al programa de alimentación y lograr cambios en los hábitos a largo plazo. En los últimos cinco años se han desarrollado cuatro fármacos para el tratamiento a largo plazo de la obesidad, con los hallazgos de los ensayos clínicos realizados hasta ahora se ha mostrado la eficacia de los mismos y se han dejado de satanizar constituyendo una herramienta para poder frenar la progresión acelerada de la obesidad y las complicaciones asociadas con la misma, con sus claras indicaciones mencionadas en párrafos anteriores.

Como se ha aclarado constantemente, esta herramienta debe usarse con cautela, siempre individualizando a cada paciente para ofrecer la mejor opción terapéutica y tener en cuenta que este tipo de fármacos tienen su mayor efecto los primeros seis meses de administración, para posteriormente entrar en una meseta, por lo que si no se logra llegar a la meta de reducción de 5% del peso corporal en los primeros tres a cuatro

DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022

meses, el médico debe suspender la terapia y reevaluar el caso.

REFERENCIAS

1. Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de Sobrepeso y Obesidad en el Adulto. México. Secretaría de Salud. Actualización 2012.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. apps.who.int. [cited 2015 Mar 1]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua
3. Johnson, N. B., Hayes, L. D., Brown, K., Hoo, E. C., Ethier, K. A., & the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC National Health Report: Leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors—United States, 2005– 2013. MMWR Supplements 2014;63:3.27.
4. Bray G, Ryan D. Update on obesity pharmacotherapy. Ann NY Acad Sci 2014;131:1-13.
5. Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Presentación] Instituto Nacional de Salud Pública. 14 de diciembre 2016.
6. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados.
7. Erlanger S, Henson E. Classification and Pharmacological Management of Obesity. P&T 2008;33(12):724-728.
8. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. Int J Obes 2005;29:1153-1167.
9. Moyer VA. Screening for and management of obesity in adults: U.S. preventive services task force recommendation. Ann Intern Med 2012;157:373-378.
10. Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. Obes Rev 2000;1:113-119.
11. Jensen M, Ryan D, Apovian C, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Circulation 2014;129:S102-S138.
12. Pickett O, Newberry C. Future Therapies in Obesity. Gastroenterol Clin N Am 2016;45(4):705-714.
13. Suzuki K, Simpson K, Minnion J, et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. Endocr J 2010;57(5):359-372.
14. MacDonald A, Billington C, Levine A. Alterations in food intake by opioid and dopamine signaling pathways between the ventral tegmental area and the shell of the nucleus accumbens. Brain Res 2004;1018(1):78-85.
15. Mietlicki-Baase E, Ortinski P, Rupprecht L, et al. The food intake-suppressive effects of glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the ventral tegmental area are mediated by AMPA/kainate receptors. Am J Physiol Endocrinol Metab 2013;305(11):E1367-E1374.
16. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med 2009;360(15):1518-1525.
17. Schulz TJ, Tseng Y-H. Systemic control of brown fat thermogenesis: integration of peripheral and central signals. Ann NY Acad Sci 2013;1302:35-41.
18. Jones B, Bloom S. The new era of drug therapy for obesity: The evidence and the expectations. Drugs 2005;75:935-945.
19. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(10):801-809.
20. Christensen R, Bartels E, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2007;66(4):433-439.
21. Connolly H, Crary J, McGoon M, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 1997;337(9):581-588.
22. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. Obes Res 1998;6(1):1-11.
23. James W, Caterson I, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010;363(10):905-917.
24. Sweeting A, Hocking S, Markovic T. Pharmacotherapy for the treatment of obesity. Molecular and Cellular Endocrinology 2015; doi: 10.1016/j.mce.2015.09.005.
25. Alamuddin N, Bakizada Z, Wadden T. Management of Obesity. J Clin Oncol 2016;34(35):4295-4305.
26. Yeh J. Obesity and Management of weight loss. N Engl J Med 2016;375;12:1187-1189.
27. Hurt R, Varayil J. New pharmacological treatments for the management of obesity. Curr Gastroenterol Rep 2014;16(394):1-8.
28. Togerson JS, Haupman J, Boldrin MN, et al. In the prevention of diabetes in obese subject (XENDOS) study; a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patient. Diabetes Care 2004;27(1):155-161.
29. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, et al. A systemic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. Obes Rev 2004;5:51-68.
30. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with

or without concurrent weight loss. Diabetes Obes Metab 2009;11(4):361-371.

31. Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. Expert Opin Drug Saf 2012;11(3):459-471.
32. Keith J. Pharmacotherapy in treatment of obesity. Gastroenterol Clin N Am 2016;45: 663-672.
33. Hanibuddin M, Humaira T. Pharmacological Management of obesity: Past, present and future. Saudi J Obesity 2014;2(1):3-12.
34. Kim G, Blomain E, Waldman S. Antiobesity pharmacotherapy: New drugs and emerging targets. Clin Pharmacol Ther 2014;95(1):53-66.
35. Smith S, Weissman N, Anderson C et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. New J Med 2010;363(3):245-256.
36. Fidles M, Sanchez M, Raether B et al. A one year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: The BLOSSOM Trial. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:3067-3077.
37. O'Neil P, Smith S, Weissman N, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM- DM study. Obesity 2012;20(7):1426-1436.
38. Butsch S. Obesity medications: what does the future look like?. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2015;22(5):360-366.
39. Umashanker D, Igel L, Kumar R, et al. Current and future medical treatment of obesity. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2017;27:181-190.
40. Gadde K. Current pharmacotherapy for obesity: extrapolation of clinical trials to practice. Expert Opin Pharmacother 2014;15(6):809-822.
41. Gadde K, Allison D, Ryan D, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;16(37):1341-1352.
42. Allison D, Gadde K, Garvey W, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). Obesity 2012;20(2):330-342.
43. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. 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.
44. Gadde K, Raj Y. Pharmacotherapy of obesity: Clinical trials to clinical practice. Curr Diab Rep 2017;17(34):1-9.
45. Bray G, Frühbeck G, Ryan D, et al. Management of obesity. Lancet 2016;387(10031):1974-1956.
46. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski R, et al., COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010; 376:595-605.
47. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/ bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity 2011;19:110-120.
48. Apovian C, Aronne L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity 2013;21:935-943.
49. Hollander P, Gupta A, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained- release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36:4022-4029.
50. Nissen S, Wolski K, Prcela L et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315(10):990-1004.
51. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes 2012;36:843-854.
52. Wadden T, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes 2013;37(11):1443-1251.
53. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015;373(1):11-22.
54. Lau D, Douketis J, Morrison K, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. CMAJ 2007;176(8):1-117.
55. The National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification assessment and management (CG 189). NICE 2014.
56. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. Obes Facts 2015;8:402-424.
57. AACE/ACE Guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American college of endocrinology. Clinical practice guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016;22(Suppl 3):1-203.
58. Guillemin M., Barnard E. (2015) George Libman Engel: The Biopsychosocial Model and the Construction of Medical Practice. In: Collyer F. (eds) The Palgrave Handbook of Social Theory in Health, Illness and Medicine. Palgrave Macmillan, London.
59. Kenneth E.F. Freedland Washington University School of Medicine. A new era for health psychology. Health Psychology 2017;36(1):1-4.

DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022