



FÀRMACS PER AL TRACTAMENT DE L'OBESITAT

Eva Montané i Esteva

Servei de Farmacologia Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Resum

L'obesitat és un greu problema de salut pública, amb una incidència i prevalença creixents, i sobretot és preocupant quan afecta nens i adolescents. A més a més, és responsable d'una despesa d'almenys el 6% del pressupost de sanitat dels països d'Europa. Atès que seria millor prevenir l'obesitat que tractar-la, cal que la comunitat i el govern promoguin canvis en l'entorn i eduquin la població per tal de modificar-ne els hàbits alimentaris i fomentar la pràctica d'activitat física.

A Espanya, hi ha tres fàrmacs aprovats per al tractament de l'obesitat: orlistat, sibutramina i rimonabant –comercialitzat recentment–, i cada un té un mecanisme d'acció diferent. Tot i que enfront de placebo han demostrat superioritat en la reducció del pes (eficàcia modesta), només l'orlistat ha demostrat de manera directa, a través de la disminució de la incidència de diabetis, la reducció dels factors de risc cardiovascular. D'altra banda, cal tenir en compte que es desconeix el perfil de seguretat a llarg termini de la sibutramina i el rimonabant, per manca d'estudis amb seguiments llargs i per la seva recent comercialització.

Paraules clau: Obesitat, orlistat, sibutramina, rimonabant, factors de risc cardiovascular.

Introducció

L'obesitat és una malaltia crònica i multifactorial. La seva incidència i prevalença han augmentat i segueixen augmentant de forma alarmant en els darrers anys, i fins i tot l'Organització Mundial de la Salut (OMS) l'ha definit com l'epidèmia del segle XXI. L'obesitat està definida per l'índex de massa corporal (IMC), que es calcula amb el pes (en quilograms) dividit per la talla al quadrat (en metres). L'OMS i la Societat Espanyola per a l'Estudi de l'Obesitat (SEEDO) han definit l'obesitat

en adults quan l'IMC és superior o igual a 30 kg/m² i el sobrepès, quan es troba entre 25 i 29,9 kg/m².^{1,2}

La prevalença de l'obesitat en la població espanyola varia segons l'edat; en nens i adults és al voltant del 15%,^{3,4} mentre que en les persones de més de 65 anys augmenta fins al 35%.⁵ L'obesitat predomina en homes, en la població infantil, i en dones, en la població adulta o d'edat avançada. En els països europeus, s'ha estimat que l'obesitat i el sobrepès són responsables d'una despesa del 6% dels costos sanitaris directes i del 12% dels indirectes.⁶

L'obesitat no només és un problema estètic i que causa malestar entre els qui la pateixen, sinó que també és un factor de risc de morbiditat (de malaltia cardiovascular, diabetis *mellitus* de tipus 2, litiasi biliar, hipertensió arterial, hipercolesterolèmia, apnea del son i osteoartritis).⁷ Les persones amb obesitat presenten un increment de la mortalitat, aproximadament del 50 al 100%, respecte a les que tenen un pes normal (IMC entre 20 i 25 kg/m²).⁸

Tractament de l'obesitat

Per al maneig de l'obesitat es disposa de diverses estratègies, com modificacions de la dieta, programes d'exercici, modificacions del comportament, fàrmacs, programes comercials, teràpies alternatives i la cirurgia bariàtrica (que està indicada en l'obesitat mòrbida, amb IMC ≥ 40 kg/m² o quan l'IMC és ≥ 35 kg/m² i hi ha comorbiditat associada). Les guies del Royal College of Physicians of London recomanen com a estratègia de primera línia la dieta hipocalòrica, l'augment de la pràctica d'exercici físic i els canvis en el comportament.⁹

Si bé l'objectiu inicial del tractament és evidentment la pèrdua de pes, després cal que el pes es mantingui de manera estable. És important conèixer que una pèrdua del 5-10% del pes inicial ha demostrat beneficis en disminuir els factors de risc cardiovascular, control de la diabetis, millora de l'apnea del son, augment de la fertilitat, i millora de la mobilitat i la qualitat de vida.¹⁰ Tot i que l'Agència Europea del Medicament (EMA)

ha establert com a criteri d'avaluació principal per als nous fàrmacs contra l'obesitat la disminució del 10% del pes inicial,¹¹ això no s'ha utilitzat com a criteri per aprovar-los i comercialitzar-los.¹²

Fàrmacs per al tractament de l'obesitat

A Espanya i Europa, es disposa de tres fàrmacs contra l'obesitat aprovats per a aquest ús: l'orlistat, la sibutramina i el rimonabant, que s'ha introduït recentment (aquest darrer no comercialitzat als EUA). Cal recordar que l'any 2000, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), en compliment de la decisió de la Comissió Europea, va procedir a la retirada del mercat de medicaments anorexígens d'acció central, com la fenfluramina o la fentermina, per toxicitat relacionada amb alteracions valvulars cardíques.

Orlistat

És un inhibidor potent i selectiu de les lipases gàstrica i pancreàtica, que són les principals encarregades de la digestió dels greixos. Prové de *Streptomyces toxytricini* i realitza la seva acció a la llum gàstrica i de l'intestí prim, amb la unió de forma covalent als residus de serina en el lloc actiu de les lipases. Així, s'evita la hidròlisi dels triglicèrids (presentes en dietes riques en greixos) en àcids grassos lliures absorbibles i monoglicèrids, i els triglicèrids que no es digereixen s'eliminen per la femta.¹⁴ L'absorció de l'orlistat és mínima (biodisponibilitat inferior a l'1%), gairebé no es metabolitza i s'elimina majoritàriament de forma inalterada per la femta.¹⁵ A causa de la seva limitada absorció, l'orlistat presenta escasses manifestacions sistèmiques.

Eficàcia terapèutica

L'eficàcia de l'orlistat en persones obesas ha estat avaluada en nombrosos assaigs clínics aleatoritzats, multicèntrics i comparatius amb placebo. Alguns dels efectes farmacològics de l'orlistat observats en els estudis són:¹⁶

- Disminució de l'absorció de greixos (dosiddependent), aproximadament del 30% dels greixos de la dieta.
- Disminució de la mitjana dels nivells plasmàtics de leptina (hormona amb efectes hipotalàmics reguladors de la ingesta d'aliments i la despesa d'energia).
- Disminució de l'absorció de vitamines liposolubles i dels betacarotens.
- Absència d'efectes sobre els nivells plasmàtics de les hormones tiroïdals, de les catecolamines i sobre el factor de creixement de tipus insulínic.

En una metanàlisi recent que va incloure 29 assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament doble, comparatius amb placebo, que avaluaven l'eficàcia de l'orlistat, juntament amb la dieta, en persones obesas, es va observar una mitjana de pèrdua de pes en els pacients tractats amb orlistat de 2,9 kg (IC 95% 2,3-3,5 kg) a l'any de tractament, en comparació amb el grup tractat amb placebo.¹⁷

L'estudi XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*) és un assaig clínic aleatoritzat, amb cegament doble, de 4 anys de durada, en 3.305 pacients obesos sotmesos a canvis en l'estil de vida i que van rebre orlistat o bé placebo. La incidència acumulada de diabetis va ser menor en el grup tractat amb orlistat que en el grup tractat amb placebo (reducció de risc del 37%), principalment a expenses del grup amb intolerància a la glucosa. També es va demostrar un manteniment superior de la pèrdua de pes als 4 anys en els pacients tractats amb orlistat, en comparació amb els del grup tractat amb placebo (5,8 kg enfront de 3 kg; $p < 0,001$). Més de la meitat dels pacients inclosos a l'assaig van abandonar l'estudi.¹⁸

En pacients diabètics de tipus 2 s'han realitzat diversos assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament doble, comparatius amb placebo, multicèntrics, que inclouen més de 150 pacients, que avaluen l'eficàcia de l'orlistat durant un període d'entre 24 i 52 setmanes. Els pacients tractats amb orlistat van tenir una pèrdua de pes mitjana d'entre 3,9 i 6,2 kg, que va ser superior a la del grup placebo (1,3-4,3 kg; $p < 0,005$). La proporció de pacients tractats amb orlistat que van presentar una pèrdua de pes $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ en iniciar el tractament, també va ser superior que en el grup tractat amb placebo ($p < 0,01$ i $p < 0,05$, respectivament). Els pacients tractats amb orlistat van tenir un millor control de la glicèmia que els del grup tractat amb placebo (nivells d'HbA_{1c} i de glicèmia en dejú i postprandial). Això va permetre disminuir la dosi dels fàrmacs hipoglucemiants utilitzats (insulina, sulfonilurea i metformina) en el grup tractat amb orlistat, o fins i tot retirar-los. També s'hi va observar una disminució del colesterol total i dels nivells de colesterol LDL. Les xifres de pressió arterial no es van modificar, en comparació amb les basals, en ambdós grups de tractament.¹⁵

Seguretat

Els efectes adversos més freqüentment descrits per a l'orlistat són gastrointestinals, derivats del seu mecanisme d'acció, i inclouen flatulència, gasos amb emissió fecal, deposicions greixoses, augment del nombre de deposicions, urgència i incontinència fecal. La seva intensitat sol ser lleu-moderada, i generalment milloren en les primeres setmanes del tractament. La seva incidència està relacionada amb el contingut en greixos de la dieta. Tot i ser molt freqüents, no solen ser causa d'abandonament del tractament. L'orlistat pot disminuir l'absorció de les vitamines liposolubles (A, D, E i K), encara que no s'ha observat disminució en els nivells plasmàtics. En pacients diabètics de tipus 2, l'orlistat s'ha associat a una major incidència d'hipoglucèmia, en comparació amb el placebo. Cal recordar que a vegades pot ser necessari reduir les dosis d'hipoglucemiants en els pacients que reben orlistat.

Interaccions farmacològiques

Alguns estudis en voluntaris sans han demostrat que l'orlistat no altera la farmacocinètica de digoxina, antidiabètics orals, estatines, antagonistes dels receptors de l'angiotensina, fenitoïna ni antidepressius.¹⁵ En canvi, l'orlistat pot disminuir l'absorció d'amiodarona (aproximadament un 25%)¹⁹ i els nivells de ciclosporina,

Taula 1: Assaigs clínics (AC) que avaluaven l'eficàcia del rimonabant en obesos

AC	Durada de l'AC	Nombre pacients	Mitjana pèrdua de pes (Kg) rimonabant (R) vs placebo (P)
RIO-EU ²⁸	1 any	1.507	A l'any: R 5 mg (3,4) vs P (1,8); p=0,002 R 20 mg (6,6) vs P (1,8); p<0,001
RIO-NA ²⁹	2 anys	3.045	A l'any: R 20 mg (6,3) vs P (1,6); p<0,001 Als 2 anys: R 20 mg (7,4) vs guany del pes perdut l'any previ; p<0,001
RIO-Lipids ³⁰	1 any	1.036	A l'any: R 20 mg (6,7); p<0,001
RIO-Diabetes ³¹	1 any	1.047	A l'any: R 5 mg (2,3) vs P (1,4); p=0,01 R 20 mg (5,3) vs P (1,4); p<0,0001

(aproximadament un 30%),²⁰ per la qual cosa es recomana el monitoratge dels nivells plasmàtics d'aquests fàrmacs, tot i que es desconeix la rellevància clínica d'aquesta interacció. La biodisponibilitat dels contraceptius orals en les dones que reben l'orlistat i que tenen diarrees importants pot estar disminuïda amb l'augment consegüent de risc d'embaràs. També es recomana fer control de l'INR (*International Normalized Ratio*) dels pacients tractats amb anticoagulants orals.

Diversos estudis farmacoeconòmics, la majoria realitzats per autors de països europeus i que han analitzat perspectives diferents (que van des del sistema de salut fins als propis malalts), suggereixen que l'orlistat és un tractament que presenta una bona relació cost-efectivitat per als pacients obesos amb o sense diabetis de tipus 2.¹⁵

Sibutramina

És un inhibidor de la recaptació de noradrenalina, serotonina i, en menor grau, de dopamina cerebral. Produeix una disminució de la ingesta d'aliments per la sensació de sacietat que provoca. Presenta un metabolisme de primer pas important, principalment pel citocrom P450 3A4, amb la formació de metabòlits primaris i secundaris que són farmacològicament actius. La major part del fàrmac i els seus metabòlits s'eliminen per via renal.

Eficàcia terapèutica

En una revisió sistemàtica es van incloure 29 assaigs clínics aleatoritzats i comparatius amb placebo que avaluaven sibutramina (10-20 mg al dia) en pacients adults obesos. La majoria dels assaigs es van realitzar amb modificacions de l'estil de vida (dieta i/o augment de l'activitat física diària). La diferència de pèrdua de pes mitjana entre sibutramina i placebo va ser de 2,8 kg (interval de confiança de 95% [IC 95%] 2,3-3,3 kg) per als estudis de 3 mesos de durada i de 4,4 kg (IC 95% 3,6-5,3 kg) per als d'un any. Els assaigs clínics de 6 mesos de durada van ser estadísticament heterogenis. La sibutramina es va associar a millores discretes en els nivells de triglicèrids i colesterol, i entre els diabètics es va observar una millora escassa del control de la glicèmia. No hi va haver cap evidència directa que la sibutramina reduís la morbiditat o mortalitat associada a l'obesitat.²² Només un assaig clínic va avaluar el manteniment de la pèrdua de pes per sibutramina als 2 anys, i va ser superior que en el grup tractat amb placebo.²³ En canvi, dos assaigs van observar un guany de pes

en la fase de seguiment amb placebo, després de l'aturada del tractament amb sibutramina, als 6²⁴ i als 18 mesos.²³

S'està treballant en un assaig clínic (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes Study-SCOUT*) aleatoritzat, amb cegament doble i comparatiu amb placebo que inclou 9.000 pacients obesos, i pretén avaluar la incidència d'infart de miocardi, ictus i mortalitat cardiovascular.²⁵ Està previst que aquest assaig finalitzi el 2008.

Seguretat

La sibutramina s'ha relacionat amb augments de la pressió arterial i de la freqüència cardíaca, per la qual cosa cal fer un seguiment estricte d'aquests paràmetres. Està contraindicat en pacients amb HTA, arítmies, accident vascular cerebral, insuficiència cardíaca o malaltia coronària. Els esdeveniments adversos més freqüentment descrits van ser cefalea, sequedat de boca, anorèxia, insomni i restrenyiment. La sibutramina causa midriasi i, per tant, cal tenir-ho en compte en els pacients amb glaucoma d'angle estret. Els estudis ecocardiogràfics no van detectar un augment de les alteracions de la funció de les vàlvules cardíques en els pacients que rebien tractament amb sibutramina en comparació amb els tractats amb placebo.²⁶ Manquen dades de seguretat a més llarg termini.

Interaccions farmacològiques

L'ús concomitant de sibutramina amb simpaticomimètics (descongestius nasals com la pseudoefedrina) o amb fàrmacs que inhibeixen el CYP3A4 pot produir interaccions. L'administració simultània de sibutramina amb fàrmacs que produeixen un augment dels nivells de serotonina (ISRS, IMAO, triptans, liti, opiàtics, antidepressius tricíclics, etc.) s'ha relacionat amb un augment del risc de produir síndrome serotoninèrgica.^{10,21}

Rimonabant

És el primer d'un nou grup de blocadors selectius del receptors CB1 cannabinoides, que produeix millora en el metabolisme dels lípids i de la glucosa, i regula la ingesta d'aliments i el balanç energètic.²⁷ Es metabolitza pel citocrom P450 (CYP3A) i per les hidrolases *in vitro*, i els metabòlits circulants no contribueixen a la seva activitat farmacològica. S'excreta per la bilis.

Taula 2: Assaigs clínics comparatius entre fàrmacs contra l'obesitat

AC	Tipus de pacients	Durada de l'AC	Nombre pacients i fàrmacs avaluats	Variable avaluada
Gokcel 2002 ³⁴	Dones obeses	6 mesos	150 Orlistat Sibutramina Metformina	IMC: S millor que O i M, en tots 3 grups va disminuir
Kaya 2004 ³⁵	Obesos	12 setmanes	86 Placebo Orlistat Sibutramina Orlistat + Sibutramina	IMC: S, O i O+S millor que P S similar a O+S S i O+S millor que O
Sari 2004 ³⁶	Dones obeses	6 mesos	89 Orlistat Sibutramina Orlistat + Sibutramina	Pèrdua de pes mitjana: O (5,5) vs S (10,1); p=0,003 O (5,5) vs S+O (10,8); p=0,002
Derosa 2004 ³⁷	Obesos i amb diabetis de tipus 2	1 any	141 Orlistat Sibutramina	Milloria de les variables basals avaluades a ambdós grups
Derosa 2005 ³⁸	Obesos i amb HTA	1 any	115 Orlistat Sibutramina	Milloria de variables basals antropomètriques a ambdós grups

IMC: index de massa corporal; M: Metformina; O: orlistat; O+S: combinació d'orlistat i sibutramina; P: placebo; S: sibutramina

Eficàcia terapèutica

Les dades d'eficàcia del rimonabant es basen en quatre assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament doble, comparatius amb placebo, que han avaluat l'eficàcia de rimonabant (entre 5 i 20 mg al dia) en pacients amb sobrepès o obesitat, i de durada d'1-2 anys. La variable principal per a tots els assaigs va ser el canvi en el pes a l'any de tractament. Tots els pacients van seguir una dieta hipocalòrica. La pèrdua de pes mitjana i la proporció de pacients amb pèrdua de pes ≥ 5 kg o ≥ 10 kg a l'any va ser superior en el grup tractat amb rimonabant que en el tractat amb placebo ($p < 0,001$). En general, els pacients tractats amb rimonabant milloraven el perfil cardiometabòlic (control de glicèmia, nivells lipídics, pressió arterial sistòlica i diastòlica i prevalença de la síndrome metabòlica).³³ En els pacients amb diabetis (estudi RIO-diabetis), el 43% dels pacients tractats amb rimonabant assolien $HbA_{1c} < 6,5\%$, enfront d'un 21% dels que rebien placebo; $p < 0,001$.

Ara per ara, no es disposa de dades que demostrin que el rimonabant produeix una reducció de la morbimortalitat cardiovascular, però hi ha diversos estudis en marxa, el més llarg dels quals, *Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes*

(CRESCENDO), que pretén avaluar l'efecte del rimonabant en l'infart de miocardi, l'ictus i la mort cardiovascular en 17.000 pacients obesos.¹²

Seguretat

La majoria dels esdeveniments adversos van ser lleus o moderats. Els esdeveniments adversos més freqüentment descrits van ser digestius (nàusees i diarrees), psiquiàtrics (depressió, ansietat, alteracions de l'humor) i neurològics (mareig).³²

Interaccions farmacològiques

Atès que s'ha observat un augment $> 100\%$ de l'àrea sota la corba (AUC) del rimonabant amb l'administració concomitant de ketoconazole, cal tenir precaució quan s'administri conjuntament amb altres inhibidors del CYP3A4 com itraconazole, ritonavir, telitromicina i claritromicina. Tot i que l'administració concomitant amb inductors del CYP3A4 com rifampicina, fenitoïna, fenobarbital, carbamazepina i l'herba de Sant Joan o hipèric, no s'ha avaluat, cal tenir precaució en l'administració conjunta ja que hi pot haver una disminució dels efectes del rimonabant. L'administració de rimonabant amb digoxina, contraceptius orals,

Taula 3: Dades d'any d'aprovació, indicacions, edat i posologia, segons la fitxa tècnica per a cadascun dels medicaments

Medicament	Any aprovació	Indicacions	Posologia	Edat	Observacions
Xenical® (orlistat)	1998	Adjuvant de dieta hipocalòrica moderada en obesos (IMC ≥ 30 Kg/m ²) o amb sobrepès (IMC > 28 Kg/m ²) amb factors de risc associats ^a	120 mg/després de cada menjar principal ^b	No en nens	Cal aturar el tractament si no hi ha hagut una pèrdua ponderal $\geq 5\%$ a les 12 setmanes d'iniciar el tractament
Reductil® (sibutramina)	2001	Adjuvant de dieta i exercici en obesos (IMC ≥ 30 Kg/m ²) o amb sobrepès (IMC > 27 Kg/m ²) amb factors de risc associats ^c	10 mg/d VO màxim: 1 any	No en < 18 anys ni > 65 anys	Cal controlar TA i FC
Acomplia® (rimonabant)	2006	Adjuvant de dieta i exercici en obesos (IMC ≥ 30 Kg/m ²) o amb sobrepès (IMC > 27 Kg/m ²) amb factors de risc associats	20 mg/d al matí VO	No en < 18 anys	

VO: via oral; IMC: index de massa corporal; ^a Als EUA també està aprovat en sobrepès amb IMC ≥ 27 Kg/m² i en adolescents de 12-16 anys; ^b en menjars sense greixos es pot ometre la dosi d'orlistat; ^c només quan hi hagi dificultat per aconseguir o mantenir la pèrdua ponderal $> 5\%$ en 3 mesos

midazolam i nicotina no altera la farmacocinètica del fàrmac contra l'obesitat.

Dades d'eficàcia comparatives entre fàrmacs contra l'obesitat

Únicament es disposa d'assaigs clínics que comparen l'eficàcia de l'orlistat amb la sibutramina o la combinació dels dos fàrmacs. Són estudis aleatoritzats en pacients obesos amb o sense comorbiditat acompanyant. Els estudis de durada més llarga comparaven variables després del tractament amb les basals, i només en dos estudis es van fer comparacions entre els diferents grups tractats (de 3 i 6 mesos de durada).

Altres fàrmacs comercialitzats que s'han utilitzat en el tractament de l'obesitat, però que no tenen aquesta indicació aprovada, són els antidepressius (fluoxetina i sertralina) i els antiepilèptics (topiramidat i zonisamida).³⁹ Els estudis han mostrat que la pèrdua de pes en els pacients amb fluoxetina oscil·lava entre una pèrdua de 14,5 kg i un guany de 0,4 kg als 12 mesos de tractament, i que la pèrdua de pes per topiramidat, als 6 mesos de tractament, va ser del 6,5% (IC 95% 4,8-8,3%).¹⁷

Cost

L'orlistat, la sibutramina i el rimonabant **no estan finançats** pel sistema sanitari públic.

Conclusions

- L'obesitat és un factor de risc de morbiditat (principalment cardiovascular i articular).
- El tractament de primera línia es basa en la dieta, l'exercici físic i els canvis en el comportament.
- Els fàrmacs s'han de reservar per al pacients amb obesitat (IMC ≥ 30 kg/m²) o amb sobrepès (IMC ≥ 27 kg/m²) i comorbiditat associada, que no han aconseguit una reducció de pes després de 3 mesos de seguir mesures higienico-dietètiques.
- Els fàrmacs no s'han d'utilitzar com a única mesura terapèutica.
- L'orlistat, la sibutramina i el rimonabant són fàrmacs aprovats per al tractament de l'obesitat. Tots tres han demostrat que són més eficaços que el placebo per reduir el pes de les persones obeses, però amb una eficàcia modesta i una baixa proporció de pacients que continuen el tractament.
- La pèrdua de pes és una variable subrogada que pot no tenir rellevància clínica.
- Hi pot haver guany del pes perdut amb la retirada del fàrmac contra l'obesitat en tractaments de curta durada.
- L'orlistat, a diferència de la sibutramina i el rimonabant, ha demostrat que disminueix els factors de risc cardiovascular.

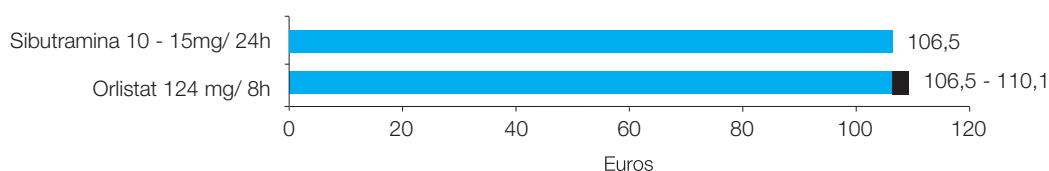
- El tractament amb fàrmacs contra l'obesitat s'hauria d'aturar als 3-6 mesos si no s'aconsegueixen resultats clínicament rellevants.
- Manquen dades d'eficàcia de sibutramina i rimonabant a llarg termini.
- Els efectes adversos de l'orlistat són principalment gastrointestinals i, tot i ser molestos, són lleus i transitoris. La sibutramina, en canvi, s'ha relacionat amb augments de la pressió arterial i se'n desconeix la seguretat a llarg termini. El rimonabant s'ha relacionat amb alteracions neuropsiquiàtriques i, globalment, amb un perfil de seguretat encara més incert.
- L'ús d'orlistat podria ser beneficiós per tractar pacients amb malaltia cardiovascular concomitant o amb alt risc de presentar diabetis mellitus, i el de la sibutramina podria ser-ho per als pacients amb dificultat per controlar la gana.
- Només es disposa de dades d'eficàcia comparatives entre l'orlistat i la sibutramina, en pocs pacients, i aquestes dades suggereixen una eficàcia similar. Ens manquen estudis ben dissenyats que comparin l'eficàcia entre els diferents fàrmacs contra l'obesitat.
- Es desaconsella l'ús combinat de fàrmacs contra l'obesitat fins que no es disposi de més informació d'eficàcia i seguretat a llarg termini.
- Caldrà individualitzar el tractament contra l'obesitat en cada pacient i valorar-ne la relació risc-benefici.
- És prioritari desenvolupar fàrmacs contra l'obesitat que demostrin eficàcia en la reducció de la morbimortalitat associada a l'obesitat.

Bibliografia

1. World Health Organisation. Obesity and overweight. Fact sheet N° 311, September 2006 [online]. Disponible a partir d'URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [Accedit 19 febrer 2007].
2. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin* 2007;128:184-96.
3. Serra-Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin* 2003;121:725-32.
4. Aranceta Bartrina J, Serra-Majem L, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Moreno Esteban B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin* 2005;125:460-6.
5. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004;12:710-15.
6. Groves T. Pandemic obesity in Europe. *BMJ* 2006;333:1081.
7. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.
8. Troiano RP, Frongillo EA, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:63-75.
9. Royal College of Physicians of London. Anti-obesity drugs: guidance on appropriate prescribing and management – a report of a working party of the Nutrition Committee of the Royal College of Physicians. Disponible a la URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/adbc956d-da14-436d-bdd1-c87cd15b2440.pdf> [accedit 19/02/2007]
10. Caterson ID. Weight management. *Aust Prescr* 2006;29:43-7.
11. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in weight control. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/028196en.pdf> [accedit 28/02/2007]
12. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-7.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada del mercado de los medicamentos anorexígenos de acción central. <http://www.agemed.es/> [accedit 28/02/2007]
14. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes* 1997;21Suppl 3:S12-23.
15. Henness S, Perry CM. Orlistat. A review of its use in the management of obesity. *Drugs* 2006;66:1625-56.
16. Curran MP, Scott LJ. Orlistat. A review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs* 2004;64:2845-64.

17. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shaugaman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Int Med* 2005;142:532-46.
18. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct of lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
19. Zhi J, Moore R, Kanitra L, Mulligan TE. Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine, and simvastatin) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003;43:428-35.
20. Zhi J, Moore R, Kanitra L, Mulligan TE. Pharmacokinetic evaluation of the possible interaction between selected concomitant medications and orlistat at steady state in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1011-9.
21. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998;56:1093-1124.
22. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004;164:994-1003.
23. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.
24. Fanghanel G, Cortinas L, Sanchez-Reyes L, Berber A. Second phase of a double-blind study clinical trial on sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity: 6 months after treatment cross-over. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:741-7.
25. Medical News Today. Data demonstrate impact of weight loss with sibutramine on cardiovascular risk factors for obese patients. May 2004. <http://www.medicalnewstoday.com/youropinions.php?associatednewsid=8859> [accedit 01/03/2007]
26. Wooltorton E. Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. *CMAJ* 2002;166:1307-8.
27. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant: a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother* 2005;39:684-90.
28. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
29. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effects of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
30. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
31. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006;368:1660-72.
32. Anònim. Rimonabant (Acomplia®). Obésité: quelques kilos en moins mais trop d'inconnues. *Rev Prescrire* 2006;26:405-9.
33. Henness S, Robinson DM, Lysen-Williamson AL. Rimonabant. *Drugs* 2006;66:2109-19.
34. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorer E, Tanaci N, Basci Tutuncu N, Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:49-55.
35. Kaya A, Aydin N, Topsever P, Filiz M, Ozturk A, Dagar A, Kilinc E, Ekmekcioglu C. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother* 2004;58:582-7.
36. Sari R, Balci MK, Cakir M, Altumbas H, Karayalcin U. Comparison of efficacy of sibutramine orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res* 2004;30:159-67.
37. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Ciccarelli L, Fogari R. Comparison of metabolic effects of orlistat and sibutramine treatment in type 2 diabetic obese patients. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:222-9.
38. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Piccinni MN, Fogari E, Bertone G, Ciccarelli L, Fogari R. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:47-55.
39. Ioannides-Demos LL, Proietto J, Mc Neil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005;65:1391-418.

Cost dels fàrmacs emprats al tractament de l'obesitat



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs) i una durada de 30 dies
No s'ha inclòs el cost del rimonabant (Acomplia n.r.) donat que, quan es fa aquest article, encara no s'ha comercialitzat

Data de redacció: **febrer 2007**

En el proper número: **Ajust de la dosi en els malalts amb insuficiència renal**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altiramas, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emilia Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Moner de Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>