



FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Eva Montané i Esteva

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

Resumen

La obesidad es un problema grave de salud pública, con una incidencia y prevalencia crecientes, y sobre todo es preocupante cuando afecta niños y adolescentes. Además, es responsable de un gasto de al menos el 6% del presupuesto de sanidad de los países de Europa. Debido a que es mejor prevenir la obesidad que tratarla, hace falta que la comunidad y el gobierno promuevan cambios en el entorno y eduquen a la población para modificar los hábitos alimentarios y fomentar la práctica de actividad física.

En España, hay tres fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad: orlistat, sibutramina y rimonabant –comercializado recientemente–, y cada uno tiene un mecanismo de acción diferente. A pesar de que frente a placebo han demostrado superioridad en la reducción del peso (eficacia modesta), sólo el orlistat ha demostrado de manera directa, a través de la disminución de la incidencia de diabetes, la reducción de los factores de riesgo cardiovascular. Por otro lado, hay que tener en cuenta que se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo de la sibutramina y del rimonabant, por falta de estudios de largo seguimiento y por su reciente comercialización.

Palabras clave: Obesidad, orlistat, sibutramina, rimonabant, factores de riesgo cardiovascular.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial. Su incidencia y prevalencia han aumentado y siguen aumentando de forma alarmante en los últimos años, e incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha definido como la epidemia del siglo XXI. La obesidad está definida por el índice de masa corporal (IMC), que se calcula con el peso (en kilogramos) dividido por la talla al cuadrado (en metros). La OMS y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) han definido la obesidad en adultos cuando el IMC es superior o igual a 30 kg/m² y el sobrepeso, cuando se encuentra entre 25 y 29,9 kg/m².^{1,2}

La prevalencia de la obesidad en la población española varía según la edad; en niños y adultos es cerca del 15%,^{3,4} mientras que en las personas de más de 65 años aumenta hasta el 35%.⁵ La obesidad predomina en hombres, en la población infantil, y en mujeres, en la población adulta o de edad avanzada. En los países europeos, se ha estimado que la obesidad y el sobrepeso son responsables de un gasto del 6% de los costes sanitarios directos y del 12% de los indirectos.⁶

La obesidad no sólo es un problema estético y que causa malestar entre los que la sufren, sino que también es un factor de riesgo de morbilidad (de enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus* de tipo 2, litiasis biliar, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, apnea del sueño y osteoartritis).⁷ Las personas con obesidad presentan un incremento de la mortalidad, aproximadamente del 50 al 100%, respecto a las que tienen un peso normal (IMC entre 20 y 25 kg/m²).⁸

Tratamiento de la obesidad

Para el manejo de la obesidad se dispone de diversas estrategias, como modificaciones de la dieta, programas de ejercicio, modificaciones del comportamiento, fármacos, programas comerciales, terapias alternativas y la cirugía bariátrica (que está indicada en la obesidad mórbida, con IMC 40 kg/m² o cuando el IMC es 35 kg/m² y hay comorbilidad asociada). Las guías del Royal College of Physicians of London recomiendan como estrategia de primera línea la dieta hipocalórica, el aumento de la práctica de ejercicio físico y los cambios en el comportamiento.⁹

Si bien el objetivo inicial del tratamiento es evidentemente la pérdida de peso, después se requiere que el peso se mantenga de manera estable. Es importante conocer que una pérdida del 5-10% del peso inicial ha demostrado beneficios en disminuir los factores de riesgo cardiovascular, control de la diabetes, mejora de la apnea del sueño, aumento de la fertilidad, y mejora de la movilidad y la calidad de vida.¹⁰ A pesar de que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha establecido como criterio de evaluación principal para los nuevos fármacos contra la obesidad la disminución del 10% del peso inicial,¹¹ esto no se ha utilizado como criterio para aprobarlos y comercializarlos.¹²

Fármacos para el tratamiento de la obesidad

En España y Europa, se dispone de tres fármacos contra la obesidad aprobados para este uso: el orlistat, la sibutramina y el rimonabant, que se ha introducido recientemente (este último no comercializado en los EUA). Hay que recordar que en el año 2000, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en cumplimiento de la decisión de la Comisión Europea, procedió a la retirada del mercado de medicamentos anorexígenos de acción central, como la fenfluramina o la fentermina, por toxicidad relacionada con alteraciones valvulares cardíacas.

Orlistat

Es un inhibidor potente y selectivo de las lipasas gástrica y pancreática, que son las principales encargadas de la digestión de las grasas. Proviene del *Streptomyces toxytricini* y realiza su acción en la luz gástrica y del intestino delgado, con la unión de forma covalente a los residuos de serina en el lugar activo de las lipasas. Así, se evita la hidrólisis de los triglicéridos (presentes en dietas ricas en grasas) en ácidos grasos libres absorbibles y monoglicéridos, y los triglicéridos que no se digieren se eliminan por las heces.¹⁴ La absorción del orlistat es mínima (biodisponibilidad inferior al 1%), casi no se metaboliza y se elimina mayoritariamente de forma inalterada por las heces.¹⁵ A causa de su limitada absorción, el orlistat presenta escasas manifestaciones sistémicas.

Eficacia terapéutica

La eficacia del orlistat en personas obesas ha sido evaluada en numerosos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y comparativos con placebo. Algunos de los efectos farmacológicos del orlistat observados en los estudios son:¹⁶

- Disminución de la absorción de grasas (dosis-dependiente), aproximadamente del 30% de las grasas de la dieta.
- Disminución de la media de los niveles plasmáticos de leptina (hormona con efectos hipotalámicos reguladores de la ingestión de alimentos y el gasto de energía).
- Disminución de la absorción de vitaminas liposolubles y de los betacarotenos.
- Ausencia de efectos sobre los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas, de las catecolaminas y sobre el factor de crecimiento de tipo insulínico.

En un metaanálisis reciente que incluyó 29 ensayos clínicos aleatorizados, con doble ciego, comparativos con placebo, que evaluaban la eficacia del orlistat, junto con la dieta, en personas obesas, se observó una media de pérdida de peso en los pacientes tratados con orlistat de 2,9 kg (IC 95% 2,3-3,5 kg) al año de tratamiento, en comparación con el grupo tratado con placebo.¹⁷

El estudio XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*) es un ensayo clínico aleatorizado, con doble ciego, de 4 años de duración, en 3.305 pacientes obesos sometidos a cambios en el

estilo de vida y que recibieron orlistat o bien placebo. La incidencia acumulada de diabetes fue menor en el grupo tratado con orlistat que en el grupo tratado con placebo (reducción de riesgo del 37%), principalmente a expensas del grupo con intolerancia a la glucosa. También se demostró un mantenimiento superior de la pérdida de peso a los 4 años en los pacientes tratados con orlistat, en comparación con los del grupo tratado con placebo (5,8 kg frente a 3 kg; $p < 0,001$). Más de la mitad de los pacientes incluidos en el ensayo abandonaron el estudio.¹⁸

En pacientes diabéticos de tipo 2 se han realizado diversos ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, comparativos con placebo, multicéntricos, que incluyen más de 150 pacientes, que evalúan la eficacia del orlistat durante un periodo de entre 24 y 52 semanas. Los pacientes tratados con orlistat tuvieron una pérdida media de peso de entre 3,9 y 6,2 kg, que fue superior a la del grupo placebo (1,3-4,3 kg; $p < 0,005$). La proporción de pacientes tratados con orlistat que presentaron una pérdida de peso 5% o 10% al iniciar el tratamiento, también fue superior que en el grupo tratado con placebo ($p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente). Los pacientes tratados con orlistat tuvieron un mejor control de la glucemia que los del grupo tratado con placebo (niveles de HbA1c y de glucemia en ayunas y post-prandial). Esto permitió disminuir la dosis de los fármacos hipoglucemiantes utilizados (insulina, sulfonilurea y metformina) en el grupo tratado con orlistat, o incluso retirarlos. También se observó una disminución del colesterol total y de los niveles de colesterol LDL. Las cifras de presión arterial no se modificaron, en comparación con las basales, en los dos grupos de tratamiento.¹⁵

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente descritos para el orlistat son gastrointestinales, derivados de su mecanismo de acción, e incluyen flatulencia, gases con emisión fecal, deposiciones grasas, aumento del número de deposiciones, urgencia e incontinencia fecal. Su intensidad suele ser leve-moderada, y generalmente mejoran en las primeras semanas del tratamiento. Su incidencia está relacionada con el contenido en grasas de la dieta. A pesar de ser muy frecuentes, no suelen ser causa de abandono del tratamiento. El orlistat puede disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), aunque no se ha observado disminución en los niveles plasmáticos. En pacientes diabéticos de tipo 2, el orlistat se ha asociado a una mayor incidencia de hipoglucemia, en comparación con el placebo. Hay que recordar que a veces puede ser necesario reducir las dosis de los hipoglucemiantes en los pacientes que reciben orlistat.

Interacciones farmacológicas

Algunos estudios en voluntarios sanos han demostrado que el orlistat no altera la farmacocinética de digoxina, antidiabéticos orales, estatinas, antagonistas de los receptores de la angiotensina, fenitoína ni antidepressivos.¹⁵ En cambio, el orlistat puede disminuir la absorción de amiodarona (aproximadamente un 25%)¹⁹ y los niveles de ciclosporina, (aproximadamente un 30%),²⁰ por lo que se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de estos

Tabla 1. Ensayos clínicos (AC) para la evaluación de la eficacia del rimonabant en obesos

| EC | Duración del EC | Número de pacientes | Media pérdida de peso (Kg) rimonabant (R) vs placebo (P) |
|----------------------------|-----------------|---------------------|--|
| RIO-EU ²⁸ | 1 año | 1.507 | Al año: 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 años | 3.045 | Al año: R 20 mg (6,3) vs P (1,6); p<0,001 A los 2 años: R 20 mg (7,4) vs ganancia del peso perdido al año previo; p<0,001 |
| RIO-Lipidos ³⁰ | 1 año | 1.036 | Al año: R 20 mg (6,7); p<0,001 |
| RIO-Diabetes ³¹ | 1 año | 1.047 | Al año: R 5 mg (2,3) vs P (1,4); p=0,01 R 20 mg (5,3) vs P (1,4); p<0,0001 |

fármacos, aunque se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. La biodisponibilidad de los contraceptivos orales en las mujeres que reciben el orlistat y que tienen diarreas importantes puede estar disminuida con el aumento consiguiente de riesgo de embarazo. También se recomienda hacer control del INR (*International Normalized Ratio*) de los pacientes tratados con anticoagulantes orales.

Diversos estudios farmacoeconómicos, la mayoría realizados por autores de países europeos y que han analizado perspectivas diferentes (que van desde el sistema de salud hasta los propios enfermos), sugieren que el orlistat es un tratamiento que presenta una buena relación coste-efectividad para los pacientes obesos con o sin diabetes de tipo 2.¹⁵

Sibutramina

Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, serotonina y, en menor grado, de dopamina cerebral. Produce una disminución de la ingestión de alimentos por la sensación de saciedad que provoca. Presenta un metabolismo de primer paso importante, principalmente por el citocromo P450 3A4, con la formación de metabolitos primarios y secundarios que son farmacológicamente activos. La mayor parte del fármaco y sus metabolitos se eliminan por vía renal.

Eficacia terapéutica

En una revisión sistemática se incluyeron 29 ensayos clínicos aleatorizados y comparativos con placebo que evaluaban sibutramina (10-20 mg al día) en pacientes adultos obesos. La mayoría de los ensayos se realizaron con modificaciones del estilo de vida (dieta y/o aumento de la actividad física diaria). La diferencia media de pérdida de peso entre sibutramina y placebo fue de 2,8 kg (intervalo de confianza de 95% [IC 95%] 2,3-3,3 kg) para los estudios de 3 meses de duración y de 4,4 kg (IC 95% 3,6-5,3 kg) para los de un año. Los ensayos clínicos de 6 meses de duración fueron estadísticamente heterogéneos. La sibutramina se asoció con mejoras discretas en los niveles de triglicéridos y colesterol, y entre los diabéticos se observó una escasa mejoría del control de la glucemia. No hubo ninguna evidencia directa que la sibutramina redujera la morbilidad o mortalidad asociada a la obesidad.²² Sólo un ensayo clínico evaluó el mantenimiento de la pérdida de peso por sibutramina a los 2 años, y fue superior que en el grupo tratado con placebo.²³ En cambio, dos ensayos observaron una ganancia de peso en la

fase de seguimiento con placebo, después de acabar el tratamiento con sibutramina, a los 6²⁴ y a los 18 meses.²³

Se está trabajando en un ensayo clínico (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes study-SCOUT*) aleatorizado, a doble ciego y comparativo con placebo que incluye 9.000 pacientes obesos, y pretende evaluar la incidencia de infarto de miocardio, ictus y mortalidad cardiovascular.²⁵ Está previsto que este ensayo finalice el 2008.

Seguridad

La sibutramina se ha relacionado con aumentos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, por lo que hay que realizar un seguimiento estricto de estos parámetros. Está contraindicado en pacientes con HTA, arritmias, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria. Los efectos adversos más frecuentemente descritos fueron cefalea, sequedad de boca, anorexia, insomnio y estreñimiento. La sibutramina causa midriasis y, por tanto, hay que tenerlo en cuenta en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los estudios ecocardiográficos no detectaron un aumento de las alteraciones de la función de las válvulas cardíacas en los pacientes que recibían tratamiento con sibutramina en comparación con los tratados con placebo.²⁶ Faltan datos de seguridad a más largo plazo.

Interacciones farmacológicas

El uso concomitante de sibutramina con simpaticomiméticos (descongestionantes nasales como la pseudoefedrina) o con fármacos que inhiben el CYP3A4 puede producir interacciones. La administración simultánea de sibutramina con fármacos que producen un aumento de los niveles de serotonina (ISRS, IMAO, triptanos, litio, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, etc.) se ha relacionado con un aumento del riesgo de producir síndrome serotoninérgico.^{10,21}

Rimonabant

Es el primer de un nuevo grupo de bloqueadores selectivos del receptor CB1 cannabinoides, que producen mejoría en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, y regula la ingestión de alimentos y el balance energético.²⁷ Se metaboliza por el citocromo P450 (CYP3A) y por las hidrolasas *in vitro*, y los metabolitos circulantes no contribuyen a su actividad farmacológica. Se excreta por la bilis.

Tabla 2. Ensayos clínicos comparativos entre fármacos contra la obesidad

| EC | Tipo de pacientes | Duración del EC | Número de pacientes y fármacos evaluados | Variable evaluada |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------|--|---|
| Gokcel 2002 ³⁴ | Mujeres obesas | 6 meses | 150 Orlistat Sibutramina Metformina | IMC: S mejor que O y M, en los 3 grupos disminuyó |
| Kaya 2004 ³⁵ | Obesos | 12 semanas | 86 Placebo Orlistat Sibutramina Orlistat+Sibutramina | IMC: S,O y O+S mejor que P S similar a O+S S y O+S mejor que O |
| Sari 2004 ³⁶ | Mujeres obesas | 6 meses | 89 Orlistat Sibutramina Orlistat+Sibutramina | Pérdida media de peso 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 y con diabetes de tipo 2 | 1 año | 141 Orlistat Sibutramina | Mejoría de las variables basales evaluadas en los grupos |
| Derosa 2005 ³⁸ | Obesos y con HTA | 1 año | 115 Orlistat Sibutramina | Mejoría de variables basales antropométricas en los dos grupos |

IMC: Índice de masa corporal; M: Metformina; O: orlistat; O+S: combinación de orlistat y sibutramina; P: placebo; S: sibutramina

Eficacia terapéutica

Los datos de eficacia del rimonabant se basan en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, comparativos con placebo, que han evaluado la eficacia de rimonabant (entre 5 y 20 mg al día) en pacientes con sobrepeso u obesidad, y de duración de 1-2 años. La variable principal para todos los ensayos fue el cambio en el peso al año de tratamiento. Todos los pacientes siguieron una dieta hipocalórica. La pérdida media de peso y la proporción de pacientes con pérdida de peso 5 kg o 10 kg al año fue superior en el grupo tratado con rimonabant que en el tratado con placebo ($p < 0,001$). En general, los pacientes tratados con rimonabant mejoraban el perfil cardiometabólico (control de glucemia, niveles lipídicos, presión arterial sistólica y diastólica y prevalencia del síndrome metabólico).³⁹ En los pacientes con diabetes (estudio RIO-diabetis), el 43% de los pacientes tratados con rimonabant alcanzaban $HbA_{1c} < 6,5\%$, frente un 21% de los que recibían placebo; $p < 0,001$.

Hasta ahora, no se dispone de datos que demuestren que el rimonabant produce una reducción de la morbimortalidad cardiovascular, pero hay diversos estudios en marcha, el más largo de los cuales, *Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes* (CRESCENDO), que pretende evaluar el efecto del rimonabant en el infarto de miocardio, el ictus y la muerte cardiovascular en 17.000 pacientes obesos.¹²

Seguridad

La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados. Los efectos adversos más frecuentemente descritos fueron digestivos (nauseas, y diarreas), psiquiátricos (depresión, ansiedad, alteraciones del humor) y neurológicos (mareo).³²

Interacciones farmacológicas

Debido a que se ha observado un aumento > 100% del área bajo la curva (AUC) del rimonabant

Tabla 3. Datos de año de aprobación, indicaciones, edad y posología, según la ficha técnica para cada uno de los medicamentos

| Medicamento | Año aprobación | Indicaciones | Posología | Edad | Observaciones |
|----------------------------|----------------|--|--|----------------------------|--|
| Xenical® (orlistat) | 1998 | Adjuvante de dieta hipocalórica moderada en obesos (IMC ≥ 30 kg/m ²) o con sobrepeso (IMC >28 kg/m ²) con factores de riesgo asociados ^a | 120 mg/después de cada comida principal ^b | No en niños | Hay que parar el tratamiento si ha habido una pérdida podenral > 5% a las 12 semanas de iniciar el tratamiento |
| Reductil® (sibutramina) | 2001 | Adjuvante de dieta y ejercicio en obesos (IMC ≥ 30 kg/m ²) o con sobrepeso (IMC >27 kg/m ²) con factores de riesgo asociados | 10 mg/d VO máximo: 1 año | No en <18 años ni >65 años | Hay que controlar TA y FC |
| Acomplia® (rimonabant) | 2006 | Adjuvante de dieta y ejercicio en obesos (IMC >30 kg/m ²) o con sobrepeso (IMC >27 kg/m ²) con factores de riesgo asociados | 20 mg/d por la mañana VO | No en <18 años | |

VO: vía oral; IMC: índice de masa corporal; ^a En los EUA también está aprobado en sobrepeso con IMC ≥ 27 Kg/m² y en adolescentes de 12-16 años; ^b en comidas sin grasas se puede omitir la dosis de orlistat; ^c sólo cuando haya dificultad para conseguir o mantener la pérdida de peso >5% en 3 meses

con la administración concomitante de ketocanazol, hay que tener precaución cuando se administre conjuntamente con otros inhibidores del CYP3A4 como itraconazol, ritonavir, telitromicina y claritromicina. Aunque la administración concomitante con inductores del CYP3A4 como rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y la hierba de San Juan o hipérico, no se ha evaluado, hay que tener precaución en la administración conjunta ya que puede haber una disminución de los efectos del rimonabant. La administración de rimonabant con digoxina, contraceptivos orales, midazolam y nicotina no altera la farmacocinética del fármaco contra la obesidad.

Datos de eficacia comparativas entre fármacos contra la obesidad

Únicamente se dispone de ensayos clínicos que comparan la eficacia del orlistat con la sibutramina o la combinación de los dos fármacos. Son estudios aleatorizados en pacientes obesos con o sin comorbilidad acompañada. Los estudios de duración más larga comparaban variables después del tratamiento con las basales, y sólo en dos estudios se hicieron comparaciones entre los diferentes grupos tratados (de 3 y 6 meses de duración).

Otros fármacos comercializados que se han utilizado en el tratamiento de la obesidad, **pero que no tienen esta indicación aprobada**, son los antidepresivos (fluoxetina y sertralina) y los antiepilépticos (topiramato y zonisamida).³⁹ Los estudios han mostrado que la pérdida de peso en los pacientes con fluoxetina oscilaba entre una pérdida de 14,5 kg y un aumento de 0,4 kg a los 12 meses de tratamiento, y que la pérdida de peso por topiramato, a los 6 meses de tratamiento, fue del 6,5% (IC 95% 4,8-8,3%).¹⁷

Coste

El orlistat, la sibutramina y el rimonabant no están financiados por el sistema sanitario público.

Conclusiones

- La obesidad es un factor de riesgo de morbilidad (principalmente cardiovascular y articular).
- El tratamiento de primera línea se basa en la dieta, el ejercicio físico y los cambios en el comportamiento.
- Los fármacos se tienen que reservar para los pacientes con obesidad (IMC 30 kg/m²) o con sobrepeso (IMC 27 kg/m²) y comorbilidad asociada, que no han conseguido una reducción de peso después de 3 meses de seguir medidas higiénico-dietéticas.
- Los fármacos no se tienen que utilizar como única medida terapéutica.
- El orlistat, la sibutramina y el rimonabant son fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad. Los tres han demostrado que son

más eficaces que el placebo para reducir el peso de las personas obesas, pero con una eficacia modesta y una baja proporción de pacientes que continúan el tratamiento.

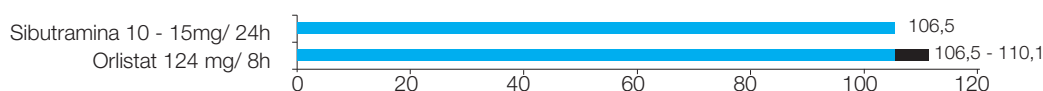
- La pérdida de peso es una variable subrogada que puede no tener relevancia clínica.
- Puede haber ganancia del peso perdido con la retirada del fármaco contra la obesidad en tratamientos de corta duración.
- El orlistat, a diferencia de la sibutramina y el rimonabant, ha demostrado que disminuye los factores de riesgo cardiovascular.
- El tratamiento con fármacos contra la obesidad se tendría que parar a los 3-6 meses si no se consiguen resultados clínicamente relevantes.
- Faltan datos de eficacia de sibutramina y rimonabant a largo plazo.
- Los efectos adversos del orlistat son principalmente gastrointestinales y, a pesar de ser molestos, son leves y transitorios. La sibutramina, en cambio, se ha relacionado con aumentos de la presión arterial y se desconocen la seguridad a largo plazo. El rimonabant se ha relacionado con alteraciones neuropsiquiátricas y, globalmente, con un perfil de seguridad aún más incierto.
- El uso de orlistat podría ser beneficioso para tratar pacientes con enfermedad cardiovascular concomitante o con alto riesgo de presentar diabetes mellitus, y el de la sibutramina podría serlo para los pacientes con dificultad para controlar el hambre.
- Sólo se dispone de datos de eficacia comparativos entre el orlistat y la sibutramina, en pocos pacientes, y estos datos sugieren una eficacia similar. Nos faltan estudios bien diseñados que comparen la eficacia entre los diferentes fármacos contra la obesidad.
- Se desaconseja el uso combinado de fármacos contra la obesidad hasta que no se disponga de más información de eficacia y seguridad a largo plazo.
- Se tendrá que individualizar el tratamiento contra la obesidad en cada paciente y valorar la relación riesgo-beneficio.
- Es prioritario desarrollar fármacos contra la obesidad que demuestren eficacia en la reducción de la morbimortalidad asociada a la obesidad.

Bibliografía

1. World Health Organisation. Obesity and overweight. Fact sheet N° 311, September 2006 [online]. Disponible a partir de URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [Accedido 19 febrero 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 en la URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/adbc956d-da14-436d-bdd1-c87cd15b2440.pdf> [accedido 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> [accedido 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/> [accedido 28/02/2007]
14. Guercioli 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;27:1155-61.
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> [accedido 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 randomized controlled study. *Lancet*. 2006;368:1660-72.
32. Anónimo. 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 Erteror 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 or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res* 2004;30:159-67.
37. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Ciccirelli 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, Ciccirelli 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.

Coste de los fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad



Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP (IVA incluido) y una duración de 30 días
No se ha incluido el coste del rimonabant (Acomplia n.r.) ya que, cuando se hizo este artículo, aún no estaba comercializado

Fecha de redacción: **Febrero 2007**

En el próximo número: **Praxis vacunal**

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 Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i 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>