

# Tratamiento farmacológico

## de la obesidad: presente, pasado y futuro

Lisney Valdelamar, Moisés Rodríguez, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal, Fernando Bermúdez, Mayela Cabrera, Edgardo Mengual, Carlos Silva, Anílsa Amell, Abdón Toledo  
Universidad del Zulia. Facultad de Medicina centro de investigaciones endocrino-metabólicas "Dr. Félix Gómez"

Recibido: 28/01/2006

Aceptado: 03/04/2007

### Resumen

La obesidad es una enfermedad endocrino-metabólica caracterizada por excesiva acumulación de grasa en el tejido adiposo. La importancia en el estudio y tratamiento de la obesidad, radica no sólo en la alta incidencia de ésta patología en los últimos años, sino el alto riesgo en salud que ésta implica. El objetivo del tratamiento es revertir el balance energético positivo, y mejoramiento de las co-morbilidades asociadas, mediante la reducción de la ingesta de alimentos y el aumento del gasto energético. Los pilares de la terapéutica son modificar la conducta, dieta y ejercicios. Sin embargo estas no son herramientas que garantizan el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo sin efecto rebote. Los fármacos constituyen una herramienta empleada en asociación con los anteriores y no como única medida. Los fármacos para el tratamiento de la obesidad, se clasifican en aquellos que reducen la ingesta de alimentos (agentes noradrenérgicos, serotoninérgicos y duales), disminuyen la absorción (orlistat) y los que incrementan la termogénesis (efedrina y cafeína). En la actualidad sólo sibutramina y orlistat se vislumbran como las únicas drogas cuya seguridad y eficacia demostrada permiten su aplicación clínica a largo plazo (2 años). Los avances en el estudio del balance energético y su regulación han postulado nuevos blancos para la fabricación de futuros fármacos más específicos y eficaces como los antagonistas de receptores endocannabinoides.

**Palabras Clave:** Obesidad, Índice de Masa Corporal, balance energético, agentes noradrenérgicos, agentes serotoninérgicos, sibutramina, orlistat.

### Introducción

La obesidad es una enfermedad endocrino-metabólica multifactorial que obedece a la compleja interacción de la predisposición genética, elementos ambientales, sociales e individuales, cuya principal característica es una excesiva acumulación de energía a manera de grasa en el tejido adiposo<sup>1,2</sup>; pero más allá de constituirse como una alteración energética (balance positivo) es una patología crónica, asociada a un alto riesgo de morbi-mortalidad por la diversidad de compli-

### Abstract

Obesity is a chronic, stigmatized and costly disease that is rarely curable and is increasing in prevalence in most of the world. At this time, available treatments, including drugs, are palliative and are effective only while the treatment is being actively used; when effective drugs or other treatments are discontinued, weight gain is an inevitable consequence. Any effective drug will be widely used for its cosmetic as well as medical benefits, as obesity is a socially stigmatized problem. Thus, any drug that is approved should meet high standards for safety.

Obesity prevention and management should be given as much priority and skill by all professionals as it would be given to any other common chronic disease with such serious consequences. Several pharmacological approaches have been proposed to promote weight loss and/or minimize weight regain and the need for and logic of anti-obesity drug treatment has been recognized. While the pharmacological market of anti-obesity drugs remained almost unchanged for several decades, the last years has been characterized by three major events: first, the withdrawal, because of reported serious side effects, of two drugs widely used in Europe and in the US (fenfluramine and dexfenfluramine); second, the widely clinical use of two drugs sibutramine and orlistat and finally the development of new drugs like endocannabinoid system antagonist.

**Key Words:** Obesity, Body Mass Index, energetic balance, noradrenergic agents, serotoninergic agents, sibutramine, orlistat.

caciones que produce (Figura N° 1). Aunado al desmejoramiento en la calidad de vida, y de ser una causa temprana de muerte, se suma el vertiginoso incremento que ha experimentado los últimos 30 años, afectando no sólo los países industrializados sino también a naciones en vías de desarrollo, considerándose un grave problema de salud pública a nivel mundial<sup>3,4</sup>.

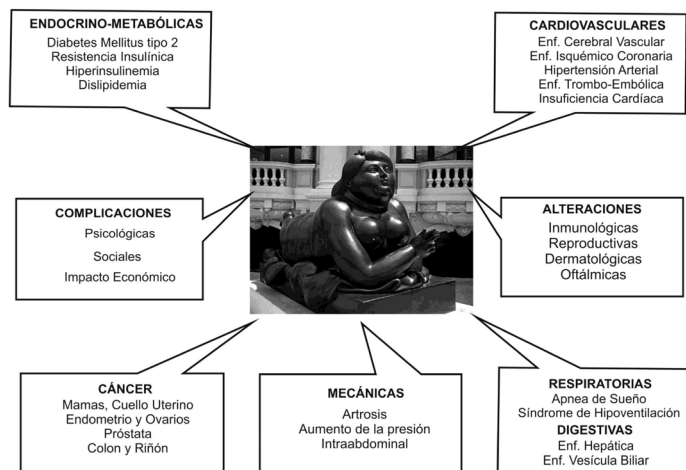


Figura 1. Espectro de Complicaciones Médicas y Psicobiológicas vinculadas con el desarrollo de Obesidad

Ante estas circunstancias, el objetivo de las estrategias terapéuticas, es producir déficit energético a expensas de la utilización de las reservas energéticas corporales (principalmente tejido adiposo) y disminución de la ingesta calórica, conduciendo a la pérdida de peso, y con ello mejoramiento del perfil metabólico, y por tanto de la calidad de vida (principio que sólo es posible con el mantenimiento a largo plazo de ésta reducción de peso). Sin embargo aunque el paciente obeso o con sobrepeso puede estabilizar su peso, lo usual es que el balance energético positivo se perpetúe, por el continuo aumento de peso o la recuperación del peso (efecto rebote).

Los pilares que fundamentan el tratamiento de la obesidad y sobrepeso, son los cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio y terapia cognitiva/conductual)<sup>5,6</sup> que aunque promueven la pérdida de peso corporal no son eficaces en el mantenimiento de la misma.

La ausencia de medidas de prevención y tratamiento no farmacológico efectivas, nos lleva a considerar herramientas médicas tales como terapia farmacológica e intervenciones quirúrgicas que nos permitan alcanzar el objetivo propuesto.

### Criterios para el diagnóstico de Obesidad y Sobrepeso

La obesidad es una entidad patológica definida por la medición indirecta de la cantidad de grasa corporal, para lo cual, una de las medidas más utilizadas es el Índice de Masa Corporal (IMC) que se calcula dividiendo el peso (en Kg) entre la talla elevada al cuadrado (m<sup>2</sup>). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como normopeso, un IMC entre 20 y 24,9 Kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso, cuando el IMC se encuentra entre 25 y 29,9 Kg/m<sup>2</sup> y obesidad, todo IMC mayor de 30 Kg./m<sup>2</sup><sup>3,7</sup> (Tabla N° 1).

Índice de Masa Corporal (Kg./m <sup>2</sup> )	Clasificación	Riesgo de Salud	Riesgo Ajustado
18,5 - < 25	Peso Ideal "Saludable"	Mínimo	Bajo
25-30	Sobrepeso	Bajo-Moderado	Moderado- Alto
30-35	Obesidad	Alto	Muy Alto
35-40	Obesidad Severa	Muy Alto	Extremadamente Alto
>40	Obesidad Mórbida	Extremadamente Alta	Extremadamente Alta

Tabla 1. Clasificación de la Obesidad de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) y su respectivo riesgo en salud y riesgo ajustado

Sin embargo el IMC, no representa adecuadamente la distribución de grasa corporal, lo cual es un elemento que requiere ser considerado, pues la acumulación de grasa intra-abdominal es un factor de riesgo para enfermedad coronaria y diabetes mellitus<sup>8</sup>; para lo cual se recomienda la medición del Índice Cintura-Cadera (ICC) o mejor aún, la circunferencia abdominal, parámetros que se correlacionan con el volumen de grasa visceral e indirectamente con la adiposidad central<sup>8,9</sup>. Se considera una circunferencia abdominal de alto riesgo para la salud cuando sobrepasa los 94 cm para hombres y 80 cm para mujeres.

### Tratamiento Farmacológico

El principio fundamental de la terapia farmacológica de la obesidad es revertir el balance energético positivo (Figura N° 2) responsable de la excesiva acumulación de triacilglicéridos en el tejido adiposo, actuando sobre los puntos de regulación de la ingesta de alimentos (Absorción intestinal, metabolismo intermediario, núcleos hipotalámicos) y sobre el gasto energético (termogénesis, metabolismo basal) lo cual se traduce en disminución de masa corporal. Aunque parece sencillo, la meta no sólo es la reducción de peso, sino su mantenimiento a largo plazo (evitando el efecto rebote) con efectos adversos mínimos. (Figura N° 3)

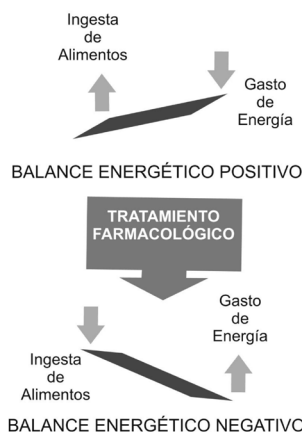


Figura 2. (Arriba) Balance Energético en la Obesidad; nótese que la ingesta de alimentos está incrementada con respecto al gasto de energía, de allí que el equilibrio se pierda y el balance resulte positivo. (Abajo) Balance Energético luego del Tratamiento Farmacológico. El Objetivo fundamental del tratamiento es inclinar la balanza disminuyendo la ingesta de alimentos y aumentando el gasto energético, resultando un balance energético negativo.

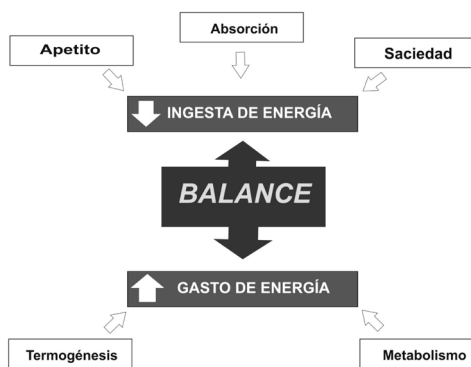


Figura 3. Puntos sobre los que actúan los fármacos en el tratamiento de la Obesidad. Para la disminución de la ingesta, se puede actuar a nivel del hipotálamo para disminuir el apetito y la saciedad; otra forma sería limitar la absorción de los nutrientes a nivel del intestino. Para el incremento del gasto de energía el objeto sería aumentar la termogénesis y estimular el metabolismo basal

La United States Foods and Drugs Administration (FDA) conjuntamente con el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) sugieren que la instauración de drogas debe limi-

tarse a individuos con IMC mayor o igual a 30 Kg/m<sup>2</sup> en ausencia de entidades patológicas asociadas. Por otra parte, si el sobrepeso se acompaña de co-morbilidades, las drogas pueden emplearse en pacientes con IMC de 27 Kg/m<sup>2</sup> o más. (Tabla N° 2)

Tratamiento	Indicaciones
Dieta	Todos los pacientes
Incremento de la Actividad Física	Todos los pacientes
Dieta Muy Baja en Calorías	>25 Kg./m <sup>2</sup> IMC <25 Kg./m <sup>2</sup> con justificación
Farmacoterapia	IMC >30 Kg./m <sup>2</sup> IMC >27 Kg./m <sup>2</sup> acompañado de una complicación
Cirugía	IMC>40 Kg./m <sup>2</sup> IMC>35 Kg./m <sup>2</sup> acompañado de una complicación

Tabla 2. Plan de tratamiento según el Índice de Masa de Corporal (IMC). Nótese que la terapia farmacológica puede instaurarse cuando el IMC igual o mayor a 30 Kg./m<sup>2</sup>, acompañado de dieta e incremento de la actividad física

De igual forma deben tomarse en cuenta los criterios de exclusión o contraindicaciones para el uso de drogas en el tratamiento de la obesidad (Tabla N° 3): historia médica de anorexia nerviosa, embarazo, lactancia, enfermedades psiquiátricas como la ansiedad, el trastorno bipolar, enfermedad coronaria, hipertensión arterial no controlada. Los agentes serotoninérgicos (ver más adelante) como sibutramina están contraindicados en individuos que reciben fármacos inhibidores de monoamino oxidasa (MAO). En presencia de patologías digestivas como el síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa está restringido el uso de agentes como el Orlistat que afectan la absorción intestinal<sup>24</sup>.

CONTRAINDICACIONES
1.- Embarazo y/o Lactancia
2.-Enfermedad Cardíaca Inestable
3.- Hipertensión Arterial no controlada ( PAS >180, PAD>110 mm Hg).
4.- Enfermedad Sistémica Severa Inestable
5.- Historia clínica de enfermedad psiquiátrica, o anorexia nerviosa
6.- Terapia Farmacológica con drogas para la migraña, Inhibidores de MAO, Agentes Adrenérgicos, Antiarrítmicos, Digitálicos.
7.- Glaucoma de ángulo cerrado
8.- Anestesia General

Tabla 3. Contraindicaciones para el tratamiento farmacológico de la Obesidad

### Reseña Histórica: Aprendiendo de los errores

En la tabla N° 4 se enuncian los fármacos utilizados en el pasado para el tratamiento de la obesidad con sus correspondientes efectos adversos los cuales fueron concluyentes para su eliminación del mercado farmacéutico, y que dieron pie a una secuencia de catástrofes que marcaron la búsqueda de drogas eficaces en la terapéutica de la obesidad<sup>36,38</sup>.

En 1893, se utilizaba el extracto de tiroides en el tratamiento de la obesidad, ya que al desconocer la bases fisiopatológicas de la misma se pensó que su trasfondo era el hipotiroidismo, y de ésta forma la administración exógena de T3 y T4, producía rápida pérdida de peso, a expensas del catabolismo en músculo y a la inducción de la lipasa sensible a hormonas.

FECHA	FÁRMACO	EFECTO ADVERSO
1893	Tiroides	Hipertiroidismo
1934	Dinitrofenol	Cataratas, Neuropatía, Agranulocitosis, Dermatitis, Hepatitis
1937	Anfetaminas	Adicción
1967	Píldoras de colores (digitálicos, diuréticos)	Muerte
1971	Aminorex	Hipertensión Pulmonar
1997	Fenfluramina+Fentermina Dexfenfluramina+/- Fentermina	Insuficiencia Valvular

Tabla 4. Evolución histórica de los fármacos para el tratamiento de la Obesidad y los efectos adversos por los cuales fueron retirados del mercado. Véase con más detalle en la Reseña Histórica en el artículo.

Sin embargo, eran frecuentes problemas cardiovasculares como las arritmias, angina de pecho, hipertensión arterial y la Insuficiencia cardíaca<sup>39</sup>. Posterior a estos sucesos, en 1933 fue introducido el Dinitrofenol, un químico desacomplante y que por lo tanto producía la dislocación de la fosforilación oxidativa y con ello se incrementaba la tasa metabólica y la pérdida energética en forma de calor<sup>40,42</sup>. Sin embargo, el desarrollo de cataratas, neuropatía<sup>42,46</sup>, agranulocitosis, dermatitis, hepatitis y muerte condujeron a su retiro del mercado<sup>42</sup>. Las Anfetaminas (alfa-metil-β-fenetilamina) y sus derivados, se introdujeron en 1937 al demostrarse que tenían propiedades estimulantes del SNC, que resultaban en la reducción de masa corporal, dependiente de la dosis. Lamentablemente, su uso continuo y en dosis elevadas reveló el desarrollo de tolerancia y dependencia<sup>47,48</sup>, lo que sembró la desconfianza en ellas y en todos sus derivados (fueran o no adictivos), motivando su salida del mercado. En 1967 la combinación de digitálicos, anfetaminas y diuréticos (Rainbow pills), empezó a utilizarse para la reducción de peso de forma rápida pero con un riesgo muy elevado, de muerte súbita por arritmias<sup>44,46</sup>. Un hecho similar se suscitó con la introducción en el mercado del Aminorex en 1965, la cual era una droga anorexigénica con propiedades simpaticomiméticas como las anfetaminas, pero sin su potencial de adicción cuya discontinuación se produjo tras informes que reportaban el desarrollo de hipertensión pulmonar<sup>47</sup>.

Finalmente, el desarrollo de enfermedad valvular cardíaca desencadenó en los 90's la salida de los estantes farmacéuticos, de la combinación de Fenfluramina (droga que promueve la liberación e inhibe la recaptación de serotonina en las terminales nerviosas) y Fentermina así como de la Dexfenfluramina, lo que generó un gran impulso en el desarrollo de fármacos eficaces y seguros en el manejo a largo plazo de la obesidad<sup>(49)</sup>.

### Clasificación de los fármacos contra la obesidad

En general las drogas para el tratamiento de la obesidad se clasifican según sus potenciales mecanismos de acción y los puntos del balance energético sobre los que actúan. De esta manera, las tres grandes categorías son: a) los que deducen la ingesta de alimentos; b) los que modifican el metabolismo intermediario y c) los que aumentan el gasto de energía.

#### A) Fármacos que disminuyen la ingesta de alimentos Agentes Noradrenérgicos

Múltiples núcleos en el Sistema Nervioso Central (principalmente en hipotálamo) están implicados en la regulación

del balance energético<sup>50,54</sup>. Las neuronas que conforman éstos núcleos contienen noradrenalina, serotonina, y dopamina. Éstos neurotransmisores sintetizados y almacenados en las terminales neuronales proximales, son liberados a la hendidura sináptica para posteriormente acoplarse a receptores presentes en las terminaciones distales, permitiendo la propagación de los impulsos nerviosos desde estos núcleos hacia otros núcleos del SNC y/o la periferia, alterando la ingesta y el gasto de energía, así como la utilización de substratos o reservas adiposas<sup>55</sup>.

Norepinefrina (NE) puede incrementar o disminuir la ingesta de alimentos, dependiendo del tipo de receptor a que se acople y la localización de los mismos<sup>56</sup>. La acción de la NE sobre los receptores adrenérgicos tipo  $\alpha 1$  localizados en neuronas del núcleo ventromedial del hipotálamo disminuye la ingesta de alimentos<sup>57</sup>. El papel de los receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  en la ingesta se pone de manifiesto cuando al administrar antagonistas de los receptores  $\alpha 1$ , como terazozin (utilizado en el tratamiento de la hipertensión) se produce ganancia de peso<sup>58</sup>, efecto que también se consigue al administrar agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha 2$ <sup>59</sup>. Por otra parte, la estimulación de los receptores  $\beta 2$ -adrenérgicos en el área perifornical parece no sólo promover la disminución de la ingesta calórica sino también tener un pequeño efecto sobre la termogénesis<sup>60</sup>, de ésta manera al administrar fármacos agonistas de éstos receptores como terbutalina, clenbuterol y salbutamol en el SNC se produce una disminución en la ingesta de alimentos<sup>61</sup>. Los agonistas de receptores adrenérgicos  $\beta 3$ , parecen promover también la reducción de la ingesta energética, no sólo a nivel central sino periférico en las células del tejido adiposo al estimular la termogénesis<sup>62</sup>.

Los fármacos noradrenérgicos, con excepción de mazindol, se derivan de  $\beta$ -feniletilamina (Tabla N° 5), cuya estructura química es similar a la de los neurotransmisores dopamina, epinefrina y norepinefrina<sup>63</sup>. La anfetamina constituye el fármaco prototipo de éste grupo de compuestos (de allí que se les vincule de manera implícita a todos sus derivados con el desarrollo de adicción). La modificación química del esqueleto estructural de la  $\beta$ -feniletilamina permite la obtención de una amplia gama de compuestos con diversas respuestas farmacológicas<sup>64,68</sup> como la **estimulación de la liberación de NE de los gránulos presinápticos** e incluso de dopamina con incremento de la avidéz del neurotransmisor en la hendidura sináptica y con ello la interacción con receptores postganglionares (benzfetamina, fendimetrazina, fentermina, y dietilpropión)<sup>63</sup> **inhibición de la recaptación de NE** (mazindol) o **acción agonista sobre receptores adrenérgicos** (fenilpropanolamina). (Figura N° 4)

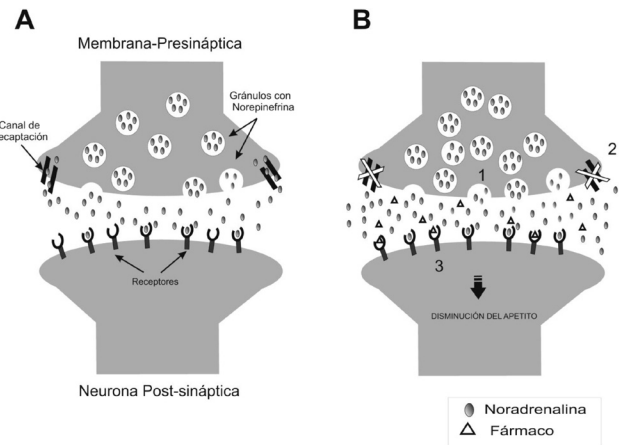


Figura 4. (Panel A) Fisiología de la Neurotransmisión Adrenérgica. (Panel B) Efecto de los Fármacos Noradrenérgicos. Estos pueden actuar: 1. Incrementando la síntesis, almacenamiento y liberación de norepinefrina en la membrana pre-sináptica; 2. Inhibiendo su recaptación y con ello prolongando su concentración en el espacio sináptico y por ende sus efectos anorexigénicos o 3. Acoplándose a los receptores post-sinápticos y comportándose como agonistas de los mismos

Todas estas drogas, se administran por vía oral, alcanzando su concentración pico en sangre en poco tiempo (1 a 2 horas tras su absorción intestinal), su tiempo de vida media es corto, sufren un proceso de inactivación por metabolismo o conjugación hepático antes de su excreción por la orina<sup>69</sup>.

En general los agentes adrenérgicos promueven la reducción de peso corporal principalmente por la disminución de la ingesta de comida por retardar la necesidad de ingerir alimentos o por promover la saciedad. Algunos fármacos como el mazindol y dietilpropión, parecen aumentar la tasa de consumo de oxígeno y la actividad en el tejido adiposo pardo en roedores, sin embargo éstos efectos no se han registrado en humanos<sup>70,72</sup>. La eficacia de éstos agentes radica en la reducción de peso corporal de 3 a 8% comparado con placebo y más del 5 % del peso corporal inicial<sup>69</sup>, sin embargo la posibilidad del desarrollo de adicción, tolerancia y múltiples efectos adversos como xerostomía, constipación, insomnio, euforia, palpitaciones, arritmias, hipertensión arterial, isquemia miocárdica y valvulopatía los etiqueta como herramientas de utilización limitada y poco confiables para el tratamiento de una entidad de carácter crónico. (Tabla N° 5)

### Agentes serotoninérgicos

La inyección de fármacos con actividad agonista de receptores serotoninérgicos (quizapina y d-norfenfluramina y clorfenilpiperazina) dentro del núcleo hipotalámico paraventricular (PVM) produce disminución de la ingesta de alimentos. Existen una amplia variedad de receptores de serotonina (5-HT) agrupados en 7 familias, con diferentes subtipos dentro de cada una de ellas<sup>73</sup>. La mayoría de los receptores son proteínas de membrana plasmática, acoplados a proteína G, con activación o inhibición de adenilatoclasa, con excepción de los receptores tipo 5-HT<sub>3</sub> que actúa como receptor acoplado a un canal iónico<sup>73</sup>.

Los receptores de las familias 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, son los principalmente involucrados en la regulación del balance energético. La estimulación de los receptores tipo 5-HT<sub>1A</sub>, del núcleo del rafe dorsal estimula la ingesta de alimentos<sup>74</sup>. Por otra parte al administrar agonistas de receptores 5-HT<sub>1B/2C</sub>, disminuyen los niveles de neuropéptido Y (NPY) y por tanto se reduce la ingestión de alimentos<sup>75</sup>.

Agente Noradrenérgico (Mecanismo de acción)	Estructura Química	Aprobación FDA	Esquema DEA	Duración del Tratamiento	Dosis y Administración
Liberación de Noradrenalina Dietilpropión	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N(C)C</chem>	SI	EV	< 12 semanas	25 mg, tres veces al día 75 mg, una vez al día
Fentermina	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N(C)C</chem>	SI	EV	< 12 semanas	37,5 mg/día mañana 30mg./día 2 horas después del desayuno
Inhibición de la Recaptación de Norepinefrina Mazindol	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N(C)C</chem>	SI	EV	< 12 semanas	15 mg/día después del desayuno
Agonista Noradrenérgico Fenilpropanolamina	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N(C)C</chem>	SI	EV	< 12 semanas	25 mg, tres veces al día

\*FDA = US Food and Drugs Administration; DEA = US Drug Enforcement Agency; EV = Administración Endovenosa

Tabla 5. Fármacos Noradrenérgicos utilizados en la terapia farmacológica de la Obesidad

De la misma forma que los agentes noradrenérgicos, los fármacos serotoninérgicos pueden actuar como agonistas de los receptores, promoviendo la liberación desde las terminaciones presinápticas y/o inhibiendo su recaptación pero carecen de efectos estimulantes y de propiedades adictivas. Entre éstos se encuentran dexfepramina y fenfluramina, que aunque fueron aprobados por la FDA fueron retirados del mercado en 1997 por su vinculación al desarrollo de enfermedad cardíaca valvular.

La fenfluramina es una mezcla racémica y dexfenfluramina su dextroisómero (Figura N° 5). Estas drogas producen disminución de 6 al 10 % del peso corporal después de 1 año<sup>77,79</sup> con mejoramiento de las co-morbilidades asociadas a la obesidad, tales como la insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa, que resultaron independientes de la pérdida de peso<sup>80,81</sup>. En el estudio de Weitraub y colaboradores, el tratamiento continuado de fenfluramina y fentemina (combinación fen-phe) durante 3 meses demostró que el efecto en la reducción de peso corporal resultaba más eficaz, que con la utilización de éstos fármacos por separado, empleando menos dosis y disminuyendo la aparición de efectos adversos. Sin embargo el efecto reductivo era eficaz durante los primeros 6 meses, después de los cuales se desarrollaba tolerancia y por tanto un estancamiento en la pérdida de peso, fenómeno denominado efecto de meseta<sup>82</sup>, con el desarrollo de efectos adversos como exacerbación de la manía, pérdida de la memoria, y de manera relevante hipertensión pulmonar y valvulopatía.

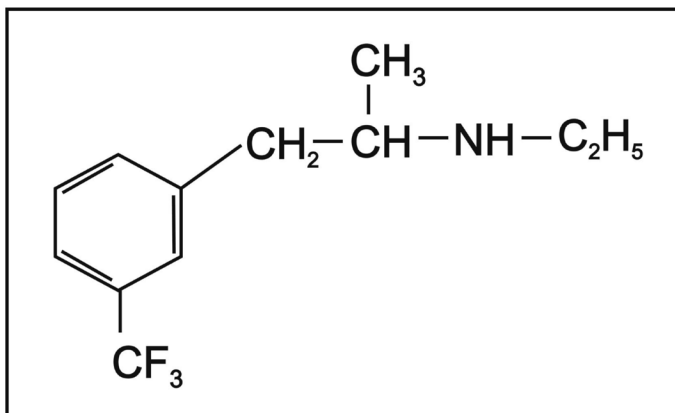


Figura 5. Estructura química de la fenfluramina.  
N-etil-1-[3-(trifluorometil)-feenil]propan-2-amina

#### Agentes duales (noradrenérgicos/serotoninérgicos): Sibutramina

La Sibutramina, sintetizada por primera vez en 1980 con el objeto de ser utilizada como antidepresivo reduce la ingesta de alimento en animales de experimentación incrementando la termogénesis<sup>36</sup>. Sibutramina es una amina terciaria (N-[1-[-(4-clorofenil) ciclobutil]-3-metilbutil]-n.n-dimetilamina-monohidrato-clorhidrato) que origina 2 metabolitos farmacológicamente activos (aminas secundarias), formados tras su desmetilación hepática. (Figura N° 6) La dosis empleada oscila entre 10 y 15 mg diarios administrados una vez al día generalmente en la mañana.

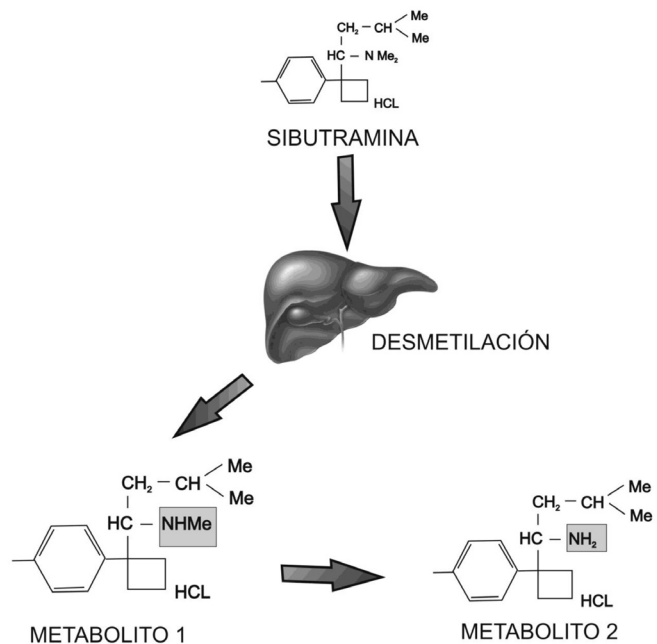


Figura 6. Farmacodinamia de la sibutramina. Véase que luego del proceso de desmetilación hepática se originan 2 metabolitos farmacológicamente activos

#### Mecanismo de Acción

*In vivo*, sibutramina es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) y Dopamina (DA) (Figura N° 7). Sin embargo, éstos efectos son indirectos, porque *In vitro*, sibutramina se comporta como un débil inhibidor de la recaptación de monoaminas en tejido cerebral humano y de roedores, comparado con otros inhibidores de la recaptación de monoaminas como desipramina, imipramina, nimofensina y amitriptilina. Ésta acción es mediada *In vivo*, por los metabolitos 1 y 2<sup>83,84</sup>. Sibutramina y sus metabolitos activos no estimulan la liberación de NE, 5-HT o DA, lo cual la diferencia de dexfepramina y D-anfetamina; carece de actividad sobre la enzima Monoaminoxidasa (MAO) y presenta afinidad por una amplia variedad de receptores:  $\alpha 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  adrenérgicos, receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, receptores de dopamina D1, D2, receptores muscarínicos, receptores histaminérgicos tipo H1 y receptores de benzodiazepinas<sup>(85,86)</sup>.

Los efectos farmacológicos de la sibutramina, son desencadenados principalmente por acciones agonistas sobre receptores serotoninérgicos tipo 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, que se encuentran en abundancia a nivel del Núcleo Arcuato en el hipotálamo. Estos receptores son proteínas de membrana plasmática de las terminaciones neuronales postsinápticas, los cuales al ser activados por la serotonina desencadenan cascadas de señalización, caracterizadas por la activación de proteína G acopladas a la membrana, con el consiguiente aumento en las concentraciones de AMP cíclico (receptor tipo 5-HT<sub>2B</sub>) o activación de enzimas como la Fosfolipasa A con aumento de segundos mensajeros como el Inositol 3 fosfato (IP3) o Diacilglicerol, en el caso del receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Independientemente de cual sea la vía de señalización activada, el resultado neto es la represión de los genes codificadores e inhibición de la liberación del Neuropeptido Y (NPY) un importante agente orexigénico regulador del balance ener

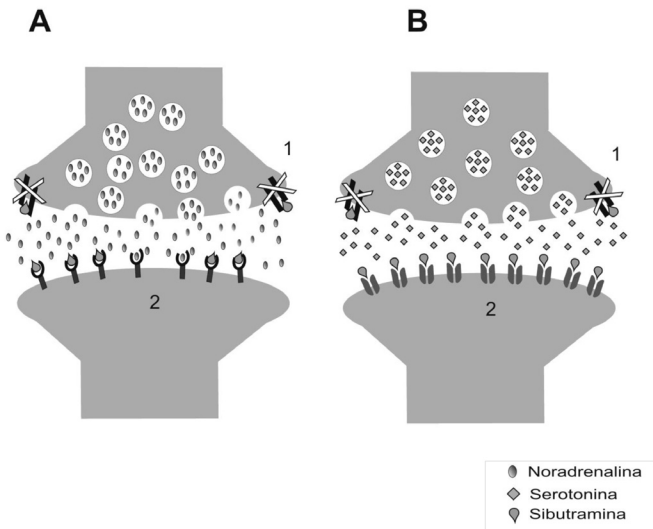


Figura 7. Efecto farmacológico de sibutramina. (Panel A) Neurotransmisión Adrenérgica. (Panel B) Neurotransmisión Serotoninérgica. En ambos casos la sibutramina actúa: 1. Inhibiendo selectivamente la recaptación del neurotransmisor y 2. Ejerciendo un papel agonista de receptores adrenérgicos y serotoninérgicos. Destaca el hecho, que a diferencia de los agentes adrenérgicos, la sibutramina no incrementa la síntesis y liberación del neurotransmisor

gético. Todo lo cual resulta en la disminución de la ingesta de alimentos, siendo este efecto dosis-dependiente<sup>97</sup>. (Figura N° 8) Es de hacer notar que a nivel del Núcleo Arcuato también existen receptores serotoninérgicos tipo 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, cuya activación implica el aumento en la síntesis y liberación del Neuropeptido Y; sin embargo los mecanismos de avidez de estos receptores y la disminución de la afinidad de la sibutramina con ellos aun se desconocen; por otra parte se infiere que las acciones de este fármaco, implican interacciones con otras sustancias reguladoras de balance energético, que en conjunto desencadenen la inhibición de las señales orexigenicas con activación de las anorexigénicas, que para el momento aun no se han dilucidado. En resumen Sibutramina reduce la ingesta de alimentos, debido a su capacidad para prolongar la saciedad, en contraste con los efectos de los derivados amfetamínicos, que se basaban en la supresión del apetito, aumentando la actividad locomotora<sup>87</sup>.

### NÚCLEO ARCUATO

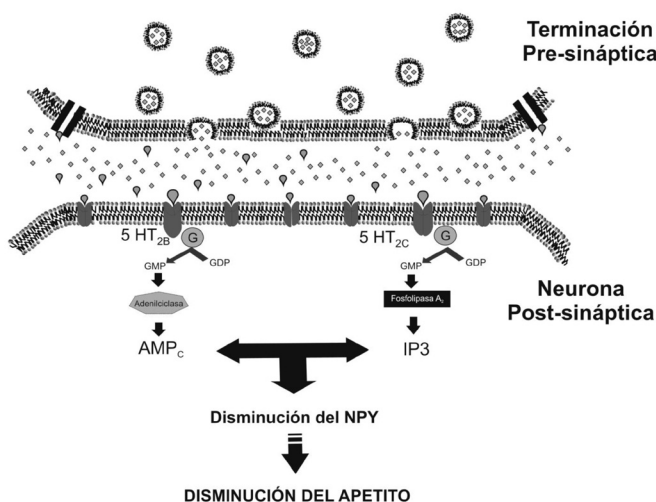


Figura 8. Acción de sibutramina en neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo. Su acción agonista sobre receptores serotoninérgicos tipo 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, desencadena la producción intracelular de segundos mensajeros como son AMP cíclico e Inositol 3 fosfato (IP<sub>3</sub>) respectivamente, lo cual disminuye las concentraciones de neuropeptido Y (NPY) a este nivel y reduciendo la ingesta de alimentos.

Por otra parte estudios experimentales en roedores han demostrado que Sibutramina, aumenta la termogénesis en el Tejido Adiposo Marrón (TAM), ya que la inhibición central de la recaptación de serotonina y norepinefrina, aumentan el tono simpático a nivel del adipocito y por tanto estimulación de los receptores betaadrenérgicos 3 ( $\beta$  3) que modulan de manera positiva el gasto energético<sup>98</sup>.

### Efectos terapéuticos

La eficacia y seguridad del tratamiento con sibutramina ha sido valorada en estudios a corto y a largo plazo<sup>90,95</sup> así el porcentaje de reducción fue de 6-10% con respecto al peso corporal inicial, con recuperación de peso después de 18 meses pero en menor porcentaje con respecto al grupo placebo. Así mismo sibutramina, mejora las complicaciones de la obesidad (de manera proporcional a la reducción de peso) evidenciándose en mejoramiento del perfil metabólico (disminución de la glicemia basal insulina, péptido C, Hb. A1c, ácido úrico, triacilglicéridos, VLDLc, sin disminución de LDLc ni aumento de HDLc).

### Efectos adversos:

Los efectos secundarios reportados, son de leve a moderada intensidad y se producen generalmente en las primeras 4 semanas de tratamiento, algunas veces autolimitados. Los más frecuentes son boca seca, náuseas, mareos, constipación, insomnio, y cefalea<sup>97</sup>. Dentro de los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular se encuentran aumento de la presión arterial sistólica y diastólica (+/- 2 mmHg dosis de 10-15 mg)<sup>99</sup> taquicardia y palpitaciones por el aumento del gasto cardíaco (6-13 latidos por minuto)<sup>99</sup>, sin asociarse a infarto miocárdico o accidente cerebrovascular, por lo cual la presión arterial y el pulso deben ser cuidadosamente monitoreados en los pacientes obesos con hipertensión, que inician la farmacoterapia con sibutramina pues en las primeras 8 semanas de tratamiento se reportan elevaciones de éstos parámetros. No se han descrito efectos adversos como desarrollo de hipertensión pulmonar, valvulopatía, adicción y/o síndrome de abstinencia Un efecto secundario poco reportado que debe ser objeto de estudio, lo constituye el desmejoramiento de la memoria y el desarrollo de amnesia, asociado al uso de la sibutramina<sup>99</sup>.

El tratamiento con sibutramina debe suspenderse en los casos en los que la disminución de peso sea menor del 5 Kg. en 3 meses o se recuperen más de 3 Kg. después de haber adelgazado o tras un año de tratamiento continuo<sup>94</sup>. No debe considerarse la utilización de sibutramina en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, trastorno bipolar, insuficiencia renal o hepática; ni en pacientes en tratamiento con fármacos como inhibidores de la MAO, o que tengan metabolismo hepático (enzimas citocromo p450) como ketoconazol, eritromicina y cimetidina, entre otras.

### B) Fármacos que disminuyen la absorción intestinal orlistat

Orlistat es el único inhibidor de la absorción intestinal de grasa aprobado por la FDA, para el tratamiento de la obesidad<sup>100,105</sup>. Se trata de un derivado hidrogenado (liptastina) producido por *Streptococcus toxutricini*. Éste componente altamente lipofílico, actúa como un potente inhibidor de la mayoría, sino todas, las lipasas de mamíferos<sup>106,107</sup>. Se administra a una dosis de 120 mg tres veces con las comidas.

### Mecanismo de acción:

Orlistat o tetrahidrolipstatina actúa en la cavidad gástrica y en la luz del intestino delgado mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de las lipasas gástrica y pancreática inhibiendo la escisión de los triacilglicéridos en ácidos grasos libres y monogliceroles absorbibles, de tal manera que 30 % de las grasas ingeridas se eliminan junto a las materias fecales, resultando en un déficit calórico, que promueve la pérdida de peso. (Figura N° 9).

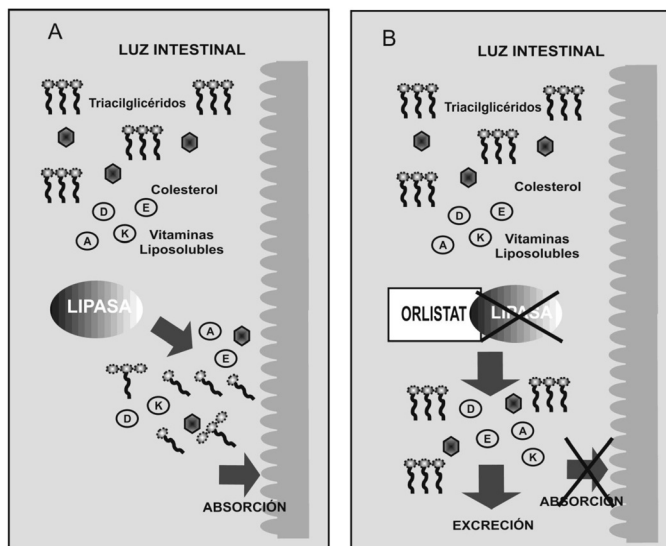


Figura 9. (Panel A) Fisiología de la digestión y absorción intestinal de las grasas. Las lipasas gástrica y pancreática actúan sobre los triacilglicéridos (TAG) escindiéndolos y convirtiéndolos en diacil y monoglicéridos, lo que los hace absorbibles. (Panel B) Mecanismo de acción de Orlistat. La unión del fármaco a la lipasa inhibe la degradación de los TAG, limitando su absorción, por lo que son excretados en un 30% a nivel fecal.

### Efectos terapéuticos:

En un estudio controlado con placebo, aleatorio, doble ciego, desarrollado durante dos años, pacientes tratados con orlistat, mostraron una reducción de peso que oscilaba entre 8,5 y 10,2 % con respecto al peso corporal inicial, durante el primer año (grupo con placebo 5,5- 6,6%). En el segundo año, la pérdida de peso en los pacientes tratados con Orlistat, se mantuvo superior al 5% (7,6 y 7%), en contraste a los pacientes que recibían placebo (4,5-7,6%); demostrándose que la reducción fue gradual y mantenida, durante el primer año, y que la ganancia de peso con orlistat es lenta<sup>108,110</sup>.

Orlistat tiene efectos benéficos sobre el perfil metabólico. A diferencia de sibutramina disminuye los niveles de LDL c, en un 4-11%<sup>111</sup> colesterol total, triacilglicéridos y cifras tensionales<sup>111, 116</sup>. Muestra además mejoras en los niveles de glicemia basal y posprandial, hemoglobina glucosilada e insulina, contribuyendo al control de los pacientes diabéticos obesos<sup>117</sup>.

### Farmacocinética:

Debido a su alta liposolubilidad, la absorción de orlistat es mínima (1%), siendo su principal vía de eliminación la excreción fecal. La porción de absorción sufre metabolismo gastrointestinal, que origina 2 metabolitos (M1 y M3) farmacológicamente inactivos, los cuales se excretan por vía biliar<sup>118</sup>.

Debido a su mecanismo de acción, disminuye la absorción de vitaminas liposolubles y análogos (A, D, E, y K), por lo cual deben administrarse suplementos de éstos, 2 horas antes o después del empleo del fármaco.

En virtud de su mínima absorción, orlistat no afecta las propiedades farmacocinéticas de digoxina, fenitoína<sup>119</sup>, warfarina, gliburide<sup>120</sup>, anticonceptivos orales alcohol<sup>121</sup> ni tampoco de antihipertensivos como furosemida, captopril, atenolol y nifedipino<sup>122</sup>. Sin embargo especial cuidado debe tenerse al administrar orlistat conjuntamente con pravastatina y ciclosporina por que aumenta la disponibilidad de las mismas así como sus efectos farmacológicos.

### Efectos adversos:

Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales y se manifiestan durante las primeras 6 semanas de tratamiento, después de las cuales desaparecen o son bien tolerados. Éstos incluyen: borborismos, dolor abdominal, aumento de las defecaciones (11%), flatulencia con descarga fecal (24%) manchas oleosas (27%) urgencia fecal (22%) esteatorrea (20%) e incontinencia fecal (8%); todos los cuales aumentan con el mayor consumo de lípidos en las comidas.

### Nuevas perspectivas: Antagonismo del sistema endocanabinoide en el tratamiento de la obesidad.

Desde hace siglos los cannabinoides han sido utilizados con fines medicinales, y entre sus mas conocidos efectos se cuenta el incremento del apetito<sup>121</sup>. Esto incentivó por largo tiempo la búsqueda de las vías moleculares por las que se producían estos efectos, hasta que el esfuerzo dio sus frutos se hallaron en tejidos animales sustancias con propiedades similares a aquellas encontradas en la planta *Cannabis sativa* (marihuana) pero con una estructura química muy diferente ya que estos compuestos son derivados de ácidos grasos modificados, pertenecientes a las familias de las aciletanolaminas y los acilgliceroles, que son mediadores endógenos de naturaleza que incluyen a la araquidoniletanolamida (*anandamida*, AEA), la palmitoiletanolamida (PEA), la oleilamida y el mediador lipídico anorexígeno oleiletanolamida (OEA)<sup>122</sup>. La anandamida y la palmitoiletanolamida son cannabinomiméticos propiamente hablando, ya que actúan en los mismos receptores que los compuestos activos del *cannabis*, la anandamida es un ligando del receptor CB1<sup>123, 124</sup> (localizado en sistema nervioso central, adipocito e intestino entre otros) y la palmitoiletanolamida es un ligando del receptor CB2 (localizado en sistema nervioso periférico)<sup>122</sup>. Los efectos centrales mediados por los endocannabinoides agonistas del CB1 son similares a los de la marihuana; Otras funciones son fundamentalmente periféricas e incluyen: 1. la regulación de la ingesta, actuando en centros hipotalámicos directamente o a través de neuropéptidos como CCK, CRH, NPY, oxitocina o de hormonas como la leptina 2. el control endocrino, activando la secreción de ACTH y glucocorticoides, e inhibiendo la liberación de gonadotropinas, GH, prolactina y TSH; 3. regulandola microcirculación (la anandamida ha sido propuesta como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio); 5. La hematopoyesis<sup>122,125,126</sup>.

Por otra parte la oleiletanolamida (OEA), actúa activando el receptor nuclear PPAR $\alpha$ , factor de transcripción perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares activados por ligandos<sup>127</sup>. La oleiletanolamida disminuye el apetito y la ingesta de alimentos y la incorporación de glucosa y ácidos grasos por los adipocitos, activando el metabolismo lipídico en hígado, reduciendo los triglicéridos y el colesterol plasmáticos<sup>127,128</sup>.

### Rimonabant (SR141716, Acomplia®):

(Figura 10) En 1994 se produjo un cambio en la percepción del sistema endocanoide como blanco en el tratamiento de la obesidad al revelar al antagonista selectivo del receptor CB1 Rimonabant; este evita o revierte rápidamente los efectos inducidos por la estimulación de los receptores CB1 tanto in vivo como in Vitro<sup>129,130</sup>. Dentro de sus características se cuenta que su afinidad para CB1 1000 veces mayor que para CB2. Inicialmente se pensó que dichos efectos eran debidos al antagonismo de los canabinoides endógenos, pero recientemente se descubrió que rimonabant posee actividad agonista inversa<sup>131</sup>.

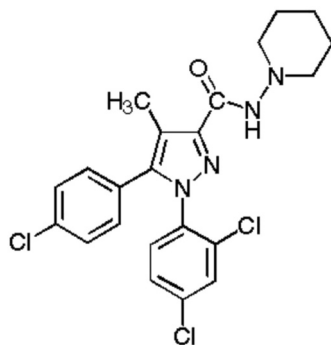


Figura 10. Estructura química del Rimonabant. N-(Piperidin-1-il)-5-(4-clorofenyl)-1-(2,4-diclorofenyl)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

La evidencia indica que administración de rimonabant durante 7 días demostró reducir la ingesta alimentaria, la sensación de hambre y el peso corporal en hombres con sobrepeso y obesos. Sin embargo en humanos, el efecto específico de rimonabant en apetito (reduciendo el valor hedónico de los alimentos, reduciendo su palatabilidad o aumentando la sensación de saciedad) no ha sido aun completamente esclarecido<sup>132</sup>. El mecanismo responsable del rápido desarrollo de tolerancia a los efectos anoréxicos que ocurre durante la administración crónica de rimonabant no ha sido claramente establecido<sup>133</sup>. Aunado a esto, cuando los efectos de rimonabant fueron estudiados en pacientes obesos de alto riesgo o pacientes con sobrepeso con dislipidemias, se demostró que aumentó significativamente (dentro de otros marcadores biológicos) los niveles de adiponectina<sup>134,135</sup>. Un estudio reciente demostró que rimonabant es capaz de inhibir la proliferación y retrasar la maduración de pre-adipocitos de ratón en cultivo; este pudiese ser una propiedad adicional de rimonabant como compuesto antiobesidad, particularmente asociado al efecto reductor de masa corporal grasa<sup>136</sup>. Rimonabant parece ejercer un efecto directo en el consumo de energía lo cual indica que el efecto anti-obesidad de rimonabant pudiese ser en parte causado por un aumento en la producción de calor además de los otros mencionados efectos.

Recientes estudios clínicos en fase III, revelan que rimonabant puede reducir efectivamente el peso corporal y la adiposidad en individuos obesos, además de incrementar significativamente las HDL, la sensibilidad a la insulina y disminuir los niveles plasmáticos de triacilglicéridos<sup>137,138</sup>.

### Referencias

- Eckel RH, Yost TJ. Weight reduction increases adipose tissue lipoprotein lipase responsiveness in obese women. *J Clin Invest* 1987; 80:992-997.
- Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Sustained weight reduction in moderately obese women results in decreased activity of skeletal muscle lipoprotein lipase. *Eur J Clin Invest*. 1995; 6:396-402.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organization: Geneva 1998.
- Kopelman PG & finer N. Reply: Is obesity a disease? *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2001; 25:1405-1406.
- Andersen T, Stokholm KH, Backer OG, Quaade F. Long term (5 year) results after either horizontal gastroplasty or very-low-calorie diet for morbid obesity. *Int J Obesity* 1988; 12:277-284
- Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:323-341
- Guidance for Treatment of Adult Obesity. Bethesda, MD: Shape Up America and American Obesity Association, 1996
- Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158:185567.
- Screening for obesity. Guide to clinical preventive services: report of the US Preventive Services Task Force, 2nd ed. Washington: US Preventive Services. Task Force, 1996: 21929.
- Nawaz H, Katz DL. American College of Preventive Medicine Practice policy statement. Weight management counseling of overweight adults. *Arch. J Prev Med* 2001; 21:738.
- Hitchcock P, Pugh J. Clinical Review: Management of overweight and obese adults. *BMJ*. 2002; 325: 757-761
- Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995; 311(7002):437-9.
- DiPietro L. Physical activity, body weight, and adiposity: an epidemiologic perspective. *Exerc Sport Sci Rev*. 1995;23:275-303.
- Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr*. 1997 Aug; 66 (2) :239-46.
- Schoeller DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women?. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(3):551-6.
- Coakley EH, Rimm EB, Colditz G, Kawachi I, Willett W. Predictors of weight change in men: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Feb; 22(2):89-96.
- Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001; 21:323-41.
- Saris WH. Exercise with or without dietary restriction and obesity treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19 (4) :113-6.
- Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1995; 49(1):1-10.
- Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Nov; 31(11): 547-52.
- Pi-Sunyer X. Guidelines for the approval and use of obesity drugs. North American Association for the Study of Obesity. Obesity Task Force. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pract*. 1997;3:162-208. Revision, 1998: <http://www.aace.com/clinguideindex.htm>
- Anorectic usage guidelines. American Society of Bariatric Physicians. Englewood, CO. 1998.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. *Obesity Research* 6(2):51S-209S, 1998.
- Atkinson R. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and

- Pharmacologic Treatment of Obesity in Adults. 2003: Chapter 15b
- Stunkard AJ, McLauren-Hume M. The results of treatment for obesity. *Arch Intern Med* 103:79–85
- Tulson MF, Wasloh ED, Caso EK. A study of obese patients in a nutrition clinic. *JAMA* 23:941–946
- Feinstein AR. The treatment of obesity: an analysis of methods, results and factors which influence success. *J Chronic Disord* 11:349–393
- Scoville BA. Review of amphetamine-like drugs by the Food and Drug Administration: clinical data and value judgments. In: *Obesity in Perspective*. DHEW Publication No (NIH) 75–708.
- Atkinson RL. Proposed standards for judging the success of the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119:677–680
- Bray GA. Evaluation of drugs for treating obesity. *Obes Res* 1995; 3:425–434
- Atkinson RL, Greenway FL, Bray GA, Dahms WT, Molitch M, Hamilton K, Rodin J. Treatment of obesity: comparison of physician and nonphysician therapists using placebo and anorectic drugs in a double blind trial. *Int J Obes* 1:113–120
- Dahms WT, Molitch ME, Bray GA, Greenway FL, Atkinson RL, Hamilton K. Treatment of obesity: cost-benefit assessment of behavioral therapy, placebo and two anorectic drugs. *Am J Clin Nutr* 31(5):774–778
- Food and Drug Administration. Guidance for the Clinical Evaluation of Weight Control Drugs. Food and Drug Administration, Rockville, MD 1996
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Clinical Investigation of drugs used in weight control. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, UK. 1997
- Blackburn L, Miller D, Chan S. Pharmaceutical treatment of Obesity. *Nurs Clin North Am* 1997; 32:831–848
- Bray GA. *The Obese Patient*. W.B. Saunders, Philadelphia. 1976
- Schwartz H. Never satisfied. A cultural history of diets, fantasia and fat. Doubleday, New York. 1986
- Bray GA. Historical framework for the development of ideas about obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds) *Handbook of Obesity*. Marcel Dekker, Inc, New York, pp 1–29. 1998
- Rivlin RS. Therapy with Hormones. *N Engl J Med* 1975; 292:26–29
- Tainter ML, Stockton AB, Cutting WC. Use of dinitrophenol in obesity and related conditions. *JAMA* 1933; 101:1472–1475.
- Simkins S. Dinitrophenol and desiccated thyroid in the treatment of obesity. *JAMA* 1937; 108:2210–2119.
- Council on Pharmacy and hemistry. Dinitrophenol not acceptable for N.N.R. *JAMA* 1935; 105:31–33.
- Lesses MF, Myerson A. Human autonomic pharmacology XVI. Benzdrine sulfate as an aid in the treatment of obesity. *New Engl J Med* 1938; 218:119–124
- Kaplan NM, Jose A. Thyroid as an adjuvant to amphetamine therapy of obesity. A controlled double-blind study. *Am J Med Sci* 1970; 260:105–110
- Kattus Jr AA, Biscoe BW, Dashe AM, Davis JH. Spurious heart disease induced by digitalis-containing reducing pills. *Arch Intern Med* 1968; 122:298–304
- Jelliffe RW, Hill D, Tatter D, Lewis Jr E. Death from weight-control pills. A case report with objective postmortem confirmation. *JAMA* 1969; 208:1843–1847.
- Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa* 1985; 27:160–171
- Smith HJ, Roche AHG, Jagusch MF, Herdson PB. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. *Am Heart J* 1976; 91:792–797
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. 1997 Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 337:581–588
- Roncari DA. Relationships between the hypothalamus and adipose tissue mass. *Adv Exp Med Biol*. 1991; 291: 99–105.
- Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc Nutr Soc*. 2000 Aug; 59(3):385–396.
- Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Jun; 26(4):393–428.
- Bray GA. Peptides affect the intake of specific nutrients in the sympathetic nervous system. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:265–271.
- Leibowitz SF. Brain peptides and obesity: pharmacologic treatment. *Obesity Res* 3:(Suppl 4):573S–589S, 1995.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21; 346(8):591–602.
- Leibowitz SF. Reciprocal hunger-regulating circuits involving a- and b-adrenergic receptors located, respectively, in the ventromedial and lateral hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970; 67: 1063–1070
- Wellman PJ. A review of the physiological bases of the anorectic action of phenylpropanolamine (l-norephedrine). *Neurosci B* 1990; 14:339–355
- Anonymous. Physicians Desk Reference. Medical Economics Co, Montvale, NJ, p 435 (Terazosin). 1997
- Sax L. Yohimbine does not affect fat distribution in men. *Int J Obes* 1991 15:561–565.
- Yamashita J, Onai T, York DA, Bray GA. Relationship between food intake and metabolic rate in rats treated with b-adrenergic agonists. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18:429–433.
- Tsujii S, Bray GA. Food intake of lean and obese Zucker rats following ventricular infusions of adrenergic agonists. *Brain Res* 1992; 587:226–232
- Susulic VS, Frederic RC, Lawitts J, Tozzo E, Kahn BB, Harper ME, Himms-Hagen J, Flier JS, Lowell BB. Targeted disruption of the b(3) adrenergic receptor gene. *J Biol Chem* 1995; 270:9483–9492.
- Samanin R, Garattini S. Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs (review). *Pharmacol Toxicol* 1993; 73:63–68
- Bray GA. *Contemporary Diagnosis and the Management of Obesity*. Handbooks in Health Care, Newton, PA. 1998
- Nichols DE. Studies of the relationship between molecular structure and hallucinogenic activity. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24:335–340
- Lemaire d Jacob P, Shulgin AT. Ring-substituted b-methoxyphenethylamines: a new class of psychotomimetic agents active in man. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37:575–577
- Dunn WJ, Wold S. Structure-activity study of b-adrenergic agents using the SIMCA method of pattern recognition. *J Med Chem* 1978; 21:922–930
- Beregi SL, Duhault J. Structure-anorectic activity relationships in substituted phenethylamines. *Arzneimittelforschung* 1977 ; 27:116–118
- Bray G. *Drug Treatment of Obesity*. Baillières Clinical Endocrinology and Metabolism. 1999; Vol 13: 131–148.
- Lang SS, Danforth Jr E, Lien EL. Anorectic drugs which stimulate thermogenesis. *Life Sci* 1983 33:1269–1275
- Yoshida T, Umekawa T, Wakabayashi Y, Yoshimoto K, Sakane N, Kondo M. Anti-obesity and anti-diabetic effects of mazindol in yellow KK mice: its activating effect on brown adipose tissue thermogenesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23:476–482
- Lupien JR, Bray GA. Effect of mazindol, d-amphetamine and diethylpropion on purine nucleotide binding to brown adipose tissue. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25:733–738
- Smith BK, York DA, Bray GA. Activation of hypothalamic serotonin receptors reduced intake of dietary fat and protein but not carbohydrate. *Am J Physiol* 1999; 277:R802–R811
- Dourish CT. Multiple serotonin receptors: opportunities for new treatments for obesity? *Obes Res* .1995; (4) :449–462
- Dryden S, Wang Q, Frankish HM, Williams G. Differential effects of the 5-HT<sub>1B/2C</sub> receptor agonist mCPP and the 5-HT<sub>1A</sub> agonist flesinoxan on hypothalamic neuropeptide Y in the rat: evidence that NPY may mediate serotonin's effects on food intake. *Peptides* 1996; 17:943–949.
- Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries A, Lefebvre P, Turner P. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet*

1989; 2:1142-1145.

Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 1994;60:647-657.

Willey KA, Molyneaux LM, Overland JE, Yue DK. The effects of dexfenfluramine on blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1992; 9:341-343.

Hudson KD. The anorectic and hypotensive effect of fenfluramine in obesity. *J R Coll Gen Pract* 1977;27:497-501.

Weintraub M et al. Long term weight control study: I-VII and conclusión *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 581-646

Cheetham SC, Viggers JA, Slater NA, Heal DJ. [<sup>3</sup>H] Paroxetine binding in rat frontal cortex strongly correlates with, [<sup>3</sup>H] 5-HT uptake : effects of administration of various antidepressant treatments . *Neuropharmacol* 1993; 32:737-743.

Cheetham SC, Viggers JA, Butler SA, Prow MR, Heal DJ . [<sup>3</sup>H] Nisoxetine – a radioligand for noradrenaline reuptake sites: correlation with inhibition of [<sup>3</sup>H] noradrenaline uptake and effects of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments. *Neuropharmacol* 1996; 35:63-70

Stock Mj,. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obesity*. 1997; 21(1): 25-29

Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524 ), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 1988; 12: 575-584.

Halford JCG, Wanninaye SC, Blundell JE. Behavioral satiety sequence (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. *Pharmacol Biochem Behavior* 1998; 61:159-168.

Bray GA, Blackburn GL, Fergusson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7: 189-198.

Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2:175-187

Mc Mahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1 year double blind, placebo controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2185-2191.

Jones SP, Smith IG, Kelly F, and Grey GA. Long term weight loss with sibutramine. *Int J Obes* 1995; 19 (2): 41.

Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo control trial of long term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 001; 50 (6):505-512.

James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-2125.

Bellido D, Rosendo JM, Jodar E y Garrido J. Comparación de dos pautas de tratamiento con sibutramina (continua e intermitente) en el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. 44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Alicante, Mayo 2002.

Fanghanel G, Cortinas L , Sanchez Reyes, Barbera A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 144-150

Nisoli E, Carruba MO, An assesment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity Rew* 2000; 1: 127-139

Bray GA, Blackburn GL, Fergusson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SI, Scheinbaum MI, Seaton TB,. Sibutramine produces doses-related weight loss. *Obesity Res* 1999;7:189-198 .

Van Gaal LF, De Wauters MA, Leew IH. Anti- Obesity drugs: what does sibutramine offer? An analysis of its potential contribution to obesity treatments. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106: (2): 35-40.

Lean MEJ. Sibutramine – a review of clinical efficacy. *Int J Obesity* 1997; 21 s30-s36.

Connoley Ian P, Yong-Ling Liu, Ian Frost, Ian P. Reckless, David J. Heal, Michael J. Stock. Thermogenic effects of sibutramine and its me-

tabolites. *British Journal of Pharmacology* (1999) 126, 1487 -1495.

Clark D, Harrison M. Sibutramine may be associated with memory impairment. *BMJ* 2004; 329: 1316

Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, Ose L, Moccetti T, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46(5):405-410.

Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; Aug;21(8):1288-1294.

Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppe-schaar HP, Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; Jul 18;352(9123):167-72.

Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; Apr;54(2):125-132.

Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 12–23

Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. *Biochem J* 1998; 256:357–361.

Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-172.

Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-242.

Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A and Uusitupa M. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight reduction programme in obese Finns. *Int J Obesity* 2000; 24: 1567-1572.

Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW. The effects of gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994; 46: 405-410.

Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy* 2000; 20:270-279.

Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1108-1116.

Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-172.

Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-242.

Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A and Uusitupa M. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight reduction programme in obese Finns. *Int J Obesity* 2000; 24: 1567-1572.

Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind trial *Obes Res* 1999; 7: 363-369.

Zhi J, Melia AT, Funk C et al . Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 1996; 36:1006-1011.

Melia AT, Zhi J, Koss-Twardy SG,. The influence of reduced dietary absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 35: 840-843.

Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG et al. The influence of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 35:521-525.

Guerciolini R Mode of action of Orlistat. *International Journal of Obesity*. 1997; 21:s12-s23.

Webwe C, Tam YK, Schmidtke – Schrezenmeier G et al. Effect of the lipase inhibitor Orlistat on the pharmacokinetics of four different antihypertensive drugs in healthy volunteers. *European Journal Of Clinical Pharmacology* 1996;51:87-90.

Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646.

Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003Nov;4(11):873-84. Review.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-9.

Howlett AC. Pharmacology of cannabinoid receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:607-633.

Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 21:521-8.

Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *TIPS* 2000;21:218-24.

Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, Rodríguez De Fonseca F, et al. Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. *Nature* 2003Sep;425(6953):90-3.

Calignano A, La Rana G, Piomelli D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitylethanolamide. *Eur J Pharmacol* 2001;419:191-8.

Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Martinez S, Maruani J, Neliat G, Caput D, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994; 350: 240-244.

Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Alonso R, Shire D, Congy C, Soubrie P, Breliere J, Le Fur G. Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. *Life Sci* 1995; 56: 1941-1947.

MacLennan S, Reynen P, Kwan J, Bonhaus D. Evidence for inverse agonism of SR141716A at human recombinant cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 619-622.

Heshmati H, Caplain H, Heshmati H, Bellisle F, Mosse M, Fauveau C, Le Fur G. SR141716, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, reduces hunger, caloric intake and body weight in overweight and obese men. *Obes Res* 2001; 9: O69.

Kirkham T. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav Pharmacol* 2005; 16: 297-313.

Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand J, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 908-914.

Despres J, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134.

Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton B, Le Fur G, Oury-Donat F, Bensaid M. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 471-478.

Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. RIO-Europe Study Group. *Lancet* 2005; 16: 1389-1397.

Vickers S, Kennett G. Cannabinoids and the regulation of ingestive behaviour. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 215-223.