



Eficacia y seguridad de tratamiento secuencial de largo plazo contra la obesidad con anorexigénicos catecolaminérgicos en liberación lenta

Juan Daniel Rodríguez-Choreño,* Raúl Morín-Zaragoza,** María Luisa Ponce-López,** Rossana Alcaraz-Ortiz,** Mario Octavio Morales-Suárez*

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento secuencial de largo plazo contra la obesidad con anorexigénicos catecolaminérgicos en liberación lenta. **Material y métodos.** Se realizó un estudio aleatorio doble ciego con control con placebo, de 14 meses de duración, cruzado a los seis meses, con cruces: placebo a fenproporex + diazepam, amfepramona a fenproporex, fenproporex a mazindol y fenproporex + diazepam a D-norpseudoefedrina; para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento secuencial, en el que se incluyeron 120 pacientes (30 por brazo). **Resultados.** Los resultados obtenidos indican que todas las combinaciones disminuyen significativamente el peso (absoluto en kilogramos y en porcentaje), IMC, grasa (kilogramos y porcentaje), circunferencia de la cintura, así como los parámetros bioquímicos; sin embargo, combinación (en secuencia) de fenproporex a Mazindol es la reducción más eficaz, aunque todas las combinaciones mostraron tanto eficacia como seguridad en el tratamiento farmacológico como parte del manejo integral (con dieta y ejercicio) de la obesidad. **Conclusión.** Este estudio permite fundamentar la estrategia terapéutica secuencial para un tratamiento a largo plazo (14 meses) antiobesidad.

Palabras clave. Obesidad, tratamiento de la obesidad, anorexigénicos, catecolaminérgicos en liberación lenta.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the efficacy and safety of sequential long-term treatment for obesity with slow release catecholaminergic anorexigenics. **Material and methods.** A randomized double-blind study with placebo control of 14 months, six months crossed with crosses: placebo fenproporex more diazepam, amfepramona to fenpropore, fenproporex to mazindol and diazepam fenproporex more to D-norpseudoephedrine; to evaluate the safety and efficacy of sequential treatment, in which 120 patients (30 per arm) were included. **Results.** The results indicate that all combinations significantly decrease the weight (in kilograms absolute and percentage), BMI, fat (kilograms and percentage), waist circumference; and biochemical parameters; however, combination (in sequence) of fenproporex to mazindol was the most effective reduction, although all combinations showed both efficacy and safety in drug treatment as part of integrated management (diet and exercise) of obesity. **Conclusion.** This study helps support the sequential therapeutic strategy for antiobesity long-term treatment (14 months).

Key words. Obesity, obesity treatment, anorexigenics, slow release catecholaminergic anorexigenics.

INTRODUCCIÓN

En 2012, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT¹), en mayores de 20 años la

prevalencia de sobrepeso fue más alta en hombres (42.56%) que en mujeres (35.48%); la prevalencia de obesidad fue mayor en mujeres (37.5%) que en hombres (26.8%), pero al sumar las prevalencias de sobrepeso y

* Academia Mexicana para el Estudio de la Obesidad, A.C.

** Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.

obesidad, 73.01% de las mujeres y 69.37% de los hombres tienen prevalencia combinada de sobre peso u obesidad.¹ Este problema de salud pública está además caracterizado por no contar con un tratamiento farmacológico eficaz de largo plazo, un año o de por vida, como sucede con hipertensión arterial y diabetes mellitus, y por considerar que el paciente obeso pierde peso durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente evita la recuperación del peso perdido, pero no pierde más peso.²

Canno y Kumar³ propusieron que “el tratamiento podría iniciar con cambios en el estilo de vida a largo plazo, incluyendo el incremento en la actividad física y modificaciones en la dieta, para individuos con sobre peso y obesidad en los que solamente los cambios en estilo de vida sean insuficientes, la farmacoterapia puede ser agregada. Sin embargo, los pacientes a los que se prescriba la terapia farmacológica deberán ser advertidos de los riesgos y beneficios de la terapéutica, la falta de datos de seguridad a largo plazo y la temporalidad, la modesta pérdida de peso que puede ser alcanzada con estos agentes”.

La evidencia de eficacia de largo plazo se limita a sibutramina (dos años) y orlistat (cuatro años), únicos medicamentos actuales aprobados para el manejo de largo plazo de la obesidad en adultos.^{4,6}

Sin embargo, Padwal publicó estudios para evaluar la eficacia a largo plazo de agentes anti-obesidad que se limitan a orlistat y sibutramina. Ambos fármacos parecen modestamente efectivos en promover la pérdida de peso. Sin embargo, la interpretación está limitada por una alta posibilidad de error. Y propone estudios a más largo plazo para asegurarse de la morbilidad y mortalidad cardiovascular para evaluar los fármacos anti-obesidad.⁷

Respecto a pérdidas de peso de largo plazo (48 semanas), agregar orlistat a sibutramina no aumentó significativamente la pérdida de peso en mujeres obesas que previamente perdieron peso durante un año de tratamiento con sibutramina sola. Estos medicamentos no parecen tener efectos aditivos o sinérgicos.⁸

Para Ara y cols.⁹ el único fármaco que en ese momento se utilizaría era el orlistat, después de analizar en conjunto a la sibutramina en 10 y 15 mg, así como al rimonabant (que fueron retirados del mercado por sus efectos adversos), proponiendo comparaciones futuras para casos en los que los pacientes no pudieran responder solamente a tratamientos de dieta y ejercicio.

La encuesta de Hendricks y cols.¹⁰ incluyó más de 250 especialistas en obesidad que tenían una cantidad variable de tiempo y práctica en todas las áreas de Estados Unidos.

En orden descendente, el promedio de fármacos utilizados por el médico, según el cuestionario aplicado, son:

fentermina 50%, fendimetrazina 18%, dietilpropión 15%, metformina 15% y 5-hidroxitriptófano (5-HTP)/carbidopa 12%, orlistat 8%, bupropión 7% y la sibutramina 4%.

La mayoría de los médicos que respondieron (83%) prescribe ocasionalmente o con frecuencia combinaciones de medicamentos para el tratamiento de la obesidad, y 65% de los encuestados prescribe ocasionalmente o con frecuencia combinaciones de medicamentos que aún no se han probado para el tratamiento. Sólo 1.4% utiliza la combinación de cafeína con efedrina mientras que 14% utiliza la combinación de orlistat con sibutramina. El hallazgo sorprendente fue que 20% utiliza la combinación Phen/5-HTP.

En México, Morín y cols. mostraron que los fármacos catecolaminérgicos son de gran valor como parte de un programa de intervención integral en tratamiento de seis meses de duración solos o combinados con un agonista GABAérgico: el diazepam.^{11,12}

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de tratamiento secuencial de largo plazo contra la obesidad con anorexigénicos catecolaminérgicos en liberación lenta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio aleatorio doble ciego con casos de control con placebo, cruzado a los seis meses, para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento secuencial, de 14 meses de duración, con los siguientes cruces:

- Placebo a fenproporex más diazepam.
- Amfetramona a fenproporex.
- Fenproporex a mazindol.
- Fenproporex más diazepam a D-norpseudoefedrina.

El protocolo fue aprobado por el Comité Científico y de Ética de la Facultad de Estudios Superiores (FES) Zaragoza, UNAM. Previo al inicio del ensayo clínico, el personal participante analizó detenidamente el protocolo de estudio y los procedimientos para registro de datos y estandarización de los diversos procedimientos clínicos. Las determinaciones de laboratorio se efectuaron de forma externa por una institución que mantiene un sistema de aseguramiento de la calidad basado en los estándares habituales. El estudio contó con monitor externo independiente.

Se incluyeron en el protocolo 120 pacientes y firmaron el consentimiento informado de acuerdo con la Convención de Helsinki. Se distribuyeron de forma aleatoria en cuatro grupos de 30 pacientes en cada uno, cumpliendo rigurosamente los siguientes criterios de inclusión.



Después de la primera fase, todos los pacientes aceptaron continuar su participación en la segunda fase abierta (fase de secuenciación) y hasta alcanzar 14 meses de tratamiento firmaron nueva carta de consentimiento informado, de acuerdo con la Convención de Helsinki. En atención al Comité de Ética, que notó los mejores resultados obtenidos en estudios anteriores con medicamentos anorexigénicos a quienes les hubiera tocado placebo en la segunda fase tomaron medicamento activo. En el caso de mujeres se indicó seguir un método anticonceptivo de eficacia demostrada.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio aleatorio doble ciego con casos de control con placebo, de 14 meses de duración, cruzado a los seis meses, con los siguientes cruces:

- Placebo a fenproporex más diazepam.
- Amfepramona a fenproporex.
- Fenproporex a mazindol.
- Fenproporex más diazepam a D-norpseudoefedrina.

Tratamiento

Los tratamientos secuenciales, seis meses iniciales con placebo o un anorexigénico, un mes de retiro y un mes de lavado y otros seis meses con una segunda sal a estudiar, fueron:

- De placebo seis meses a fenproporex 20 mg y diazepam 6 mg.
- De amfepramona 75 mg seis meses a fenproporex 20 mg.
- De fenproporex 20 mg durante seis meses a mazindol 2 mg.
- De fenproporex 20 mg y diazepam 6 mg durante seis meses a clorhidrato de D-norpseudoefedrina 50 mg + 0.36 mg de sulfato de atropina y 16.2 mg de aloina.

La administración de los fármacos y el placebo fue en forma de cápsulas, de liberación prolongada por sistema de difusión por dialicels (liberación prolongada) de igual aspecto, contenidas en frascos ámbar que se identificaban solamente por un número, que correspondió en forma progresiva a los pacientes, a quienes se les indicó tomar una cápsula antes del desayuno hasta el día 180, que se indicó reducir la toma a tres cápsulas la primera semana, dos cápsulas la segunda semana y una cápsula las siguientes dos semanas (mes de retiro), que continuó con un mes de lavado en que todos los pacientes tomaron placebo. En las consultas se registró el número de cápsulas regresadas por los pacientes y se proporcionó un nuevo frasco contando

las cápsulas al momento que se entregaban. Todos los pacientes consumieron una dieta de 1,700 kcal, los días 1 a 60, 1,500 kcal del día 61 al 90 y 1,200 kcal del día 91 al final del estudio, constituidas por 50% de carbohidratos, 30 de lípidos y 20% de proteínas, más la indicación de caminar 30 min continuos sin que la frecuencia cardiaca rebasara 60% de su frecuencia cardiaca máxima, cinco veces a la semana, las consultas de seguimiento se realizaron cada cuatro semanas. Todos los medicamentos para el estudio fueron proporcionados por Productos Medix, S.A. de C.V. El ensayo clínico se realizó en la clínica de obesidad de la FES Zaragoza, UNAM.

• Criterios de inclusión:

- a) Obesos sin comorbilidad.
- b) IMC \geq 30.
- c) Mayores de 18 años y menores de 65.

• Criterios de exclusión:

- a) Obesos con comorbilidad.
- b) IMC $<$ 30.
- c) Menores de 18 años y mayores de 65.

Exámenes de laboratorio y gabinete

A todos los participantes se les efectuó biometría hemática, bioquímica clínica con determinación en suero de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, globulina, bilirrubina directa, indirecta y total, aspartato amino transferasa, alanina amino transferasa, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, amilasa pancreática, gamma glutamil transpeptidasa, hierro y calcio; antes de iniciar el medicamento y a los días 90, 180, 240, 420 de tratamiento. Al inicio se efectuaron estudios de gabinete: electrocardiograma, ultrasonido de vías biliares y a las mujeres prueba de embarazo en orina.

Periodicidad de las visitas

Las consultas médicas fueron cada 28 días, además de una consulta adicional un mes después del retiro de los medicamentos, día 250. En la primera consulta se hizo historia clínica y notas de evolución en las subsecuentes y con una balanza de impedancia (Tanita modelo TBF310) se determinó peso total, porcentaje de grasa, kilogramos de grasa, kilogramos de tejido magro y kilogramos de agua, además de determinar circunferencia de cintura y cadera y

se les dieron las indicaciones nutricionales y de actividad física ligera. Antes de iniciar las consultas médicas se efectuó una evaluación nutricional. También, cuando el médico tratante detectaba bajo apego o algún problema psicológico que interfería con el tratamiento, se les proporcionó a estos pacientes consultas psicológicas.

Análisis estadístico

Los resultados fueron procesados con el paquete SPSS V.10.0 y evaluados empleando el análisis de varianza (ANOVA). Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante la diferencia significativa mínima (*least significantive difference*, LSD), considerando estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$. En el caso de los datos antropométricos, además del análisis de los pacientes que terminaron el estudio, se realizó la proyección de la última observación obtenida (intención de tratar) para evaluar los resultados.

RESULTADOS

Los principales resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

A los seis meses de tratamiento los pacientes que recibieron amfepramona disminuyeron 8.5 kg; fenproporex 7 kg; fenproporex con diazepam 11.5 kg y con placebo 5 kg equivalentes (en porcentaje) a: amfepramona 11.5%, fenproporex más diazepam 10%, fenproporex 7% y placebo 5%. Todos ellos tratamientos exitosos. Durante el mes de retiro

y lavado recuperaron peso, excepción hecha de los pacientes con tratamiento a base de fenproporex para, posteriormente, con el reinicio del tratamiento, en fase abierta, lograron mayor pérdida de peso en el día 420, todos menos el grupo que de amfepramona pasó a tratamiento con fenproporex que al día 420 perdieron 9 kg, equivalente a 12%; el grupo de fenproporex a mazindol alcanzó una pér-

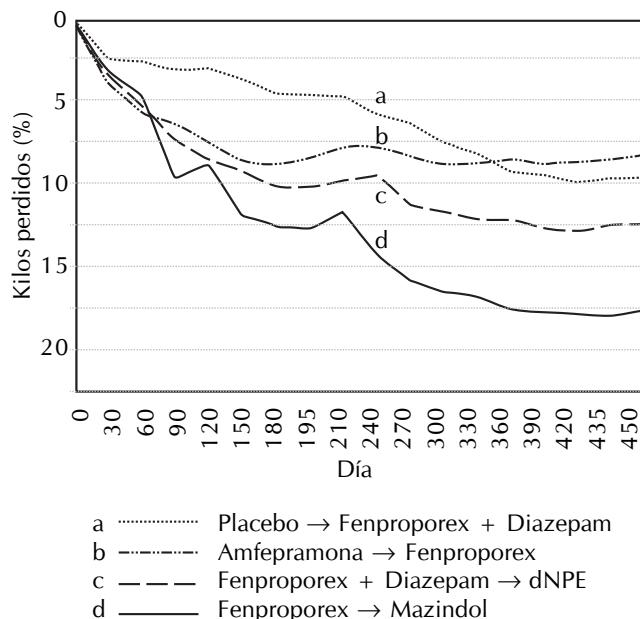


Figura 2. Porcentaje de peso perdido.

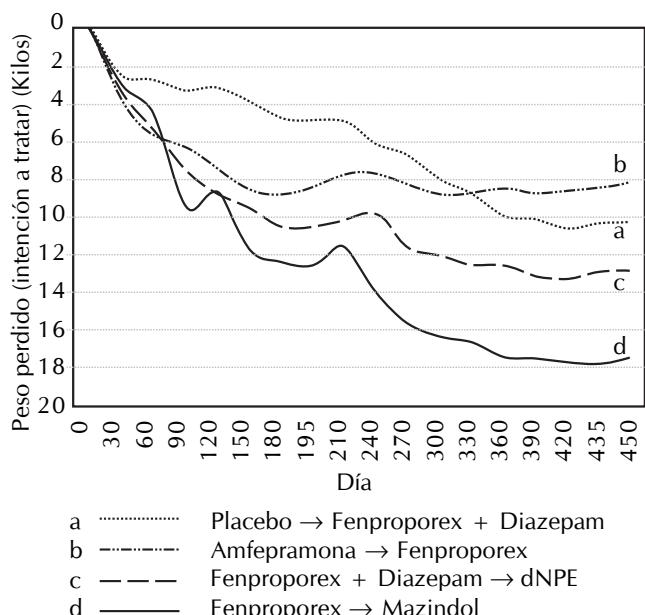


Figura 1. Peso perdido en kilogramos.

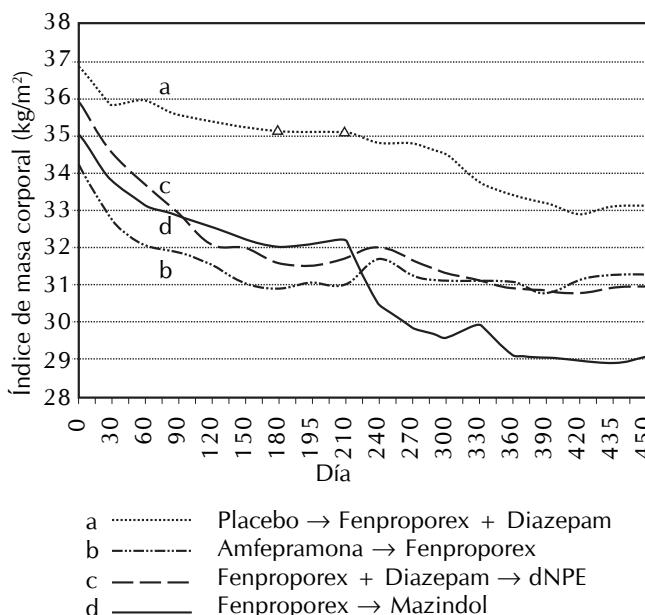


Figura 3. Comportamiento del IMC.

dida de 11.5 kg que corresponde a 16% de pérdida de peso, el grupo placebo que continuó con <fenproporex más diazepam y alcanzó una pérdida total de 9.5 kg, que corresponde a 9.5% de pérdida de peso y el grupo que inició con fenproporex más diazepam y continuó con D-norpseudoefedrina logró una pérdida de 14 kg correspondientes a 15% de pérdida de peso (Figura 3).

- De placebo seis meses a fenproporex 20 mg y diazepam 6 mg.
- De amfepramona 75 mg seis meses a fenproporex 20 mg.
- De fenproporex 20 mg durante seis meses a mazindol 2 mg.
- De fenproporex 20 mg y durante seis meses a clorhidrato de D-norpseudoefedrina 50 mg + 0.36 mg de sulfato de atropina y 16.2 mg de aloina.

La pérdida de peso se refleja en la disminución del IMC en todos los casos, destacando el caso del grupo fenproporex que continuó con mazindol, que de IMC inicial de 35, obesidad grado II, terminó a los 420 día en IMC de 29, sobre peso.

La pérdida de peso se obtuvo a expensas de tejido adiposo como se muestra en las figuras 4 y 5, la mayor pérdida fue del grupo fenproporex que continuó con mazindol con pérdida de grasa de 34%, le siguió el grupo de fenproporex + diazepam que continuó con D-norpseudoefedrina

que perdió 25% de grasa, con menor eficacia el grupo amfepramona-fenproporex alcanzó una pérdida de grasa de 20%; finalmente, el grupo placebo que cambió a fenproporex más diazepam logró una disminución de 19%.

Desde el punto de vista de disminución del riesgo cardiovascular y metabólico, éste disminuyó como lo refleja la disminución de la circunferencia de la cintura,

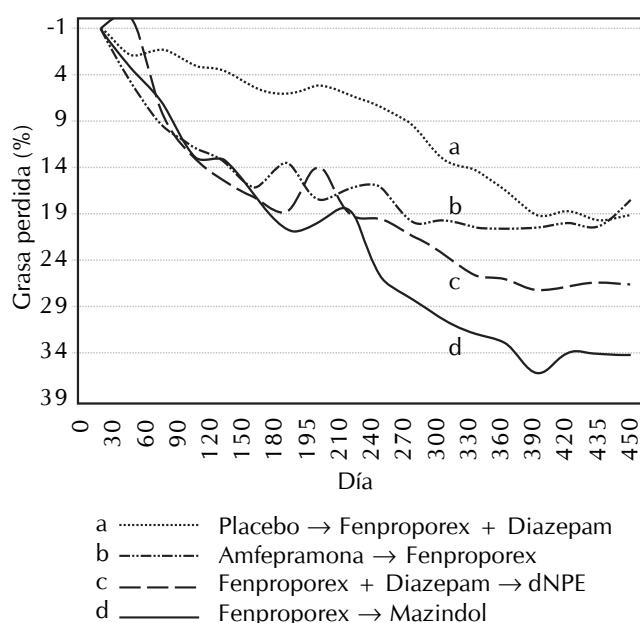


Figura 5. Porcentaje de grasa perdida.

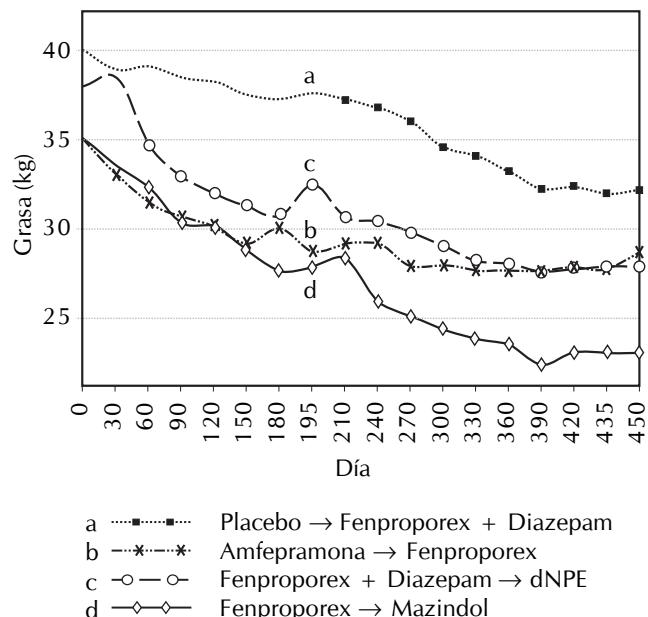


Figura 4. Peso graso perdido.

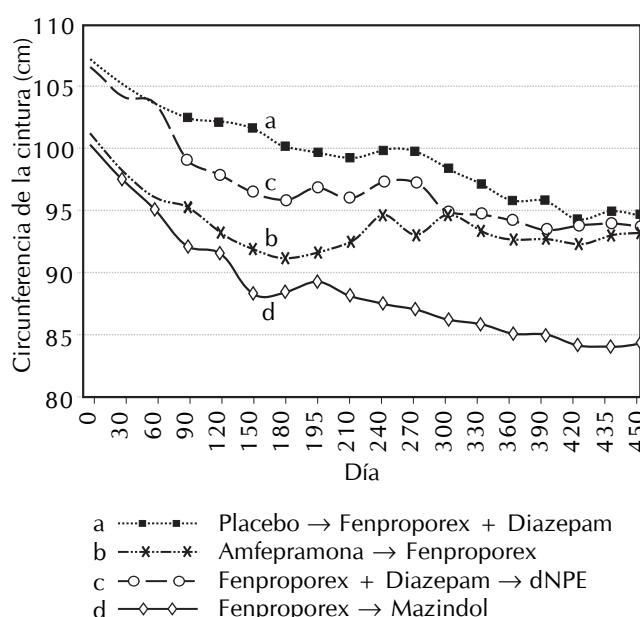


Figura 6. Disminución de la circunferencia de la cintura.

destacando el grupo fenproporex más mazindol que de 100 cm de cintura disminuyó a menos de 90 cm, lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Figura 6).

La presión arterial sistólica se mantuvo por debajo del registro inicial, en los cuatro grupos, a lo largo de los 420

días de tratamiento, en tanto que la presión arterial diastólica en el grupo amfepramona-fenproporex y fenproporex-mazindol nunca subió, al contrario disminuyó; y en los grupos placebo-fenproporex más diazepam al día 270 subió de 74 a 78 mmHg y el grupo fenproporex más diazepam y D-norpseudoefedrina subió de 77 a 78 mmHg el día 270; siempre se mantuvieron dentro de cifras normales (Figuras 7 y 8).

Los cuatro grupos iniciaron con cifras promedio de glucosa entre 102 y 107 mg/dL y terminaron el día 420 por debajo de 95 mg/dL (Figura 9).

El colesterol total disminuyó en los cuatro grupos considerando las cifras iniciales correspondientes a cada grupo (Figura 10).

Los triglicéridos séricos disminuyeron en los cuatro grupos considerando las cifras iniciales correspondientes a cada grupo (Figura 11).

El tratamiento farmacológico secuencial de largo plazo logra pérdida de peso adicional después de los seis primeros meses de tratamiento, disminuye la glucemia, colesterol, triglicéridos, presión arterial y circunferencia de cintura. La secuenciación, en orden decreciente de eficacia son: fenproporex seguido de mazindol; en segundo lugar fenproporex + diazepam seguido de D-norpseudoefedrina; en tercer lugar placebo seguido de fenproporex + diazepam, y finalmente amfepramona seguida de fenproporex. La seguridad no se modificó al combinar los medicamentos.

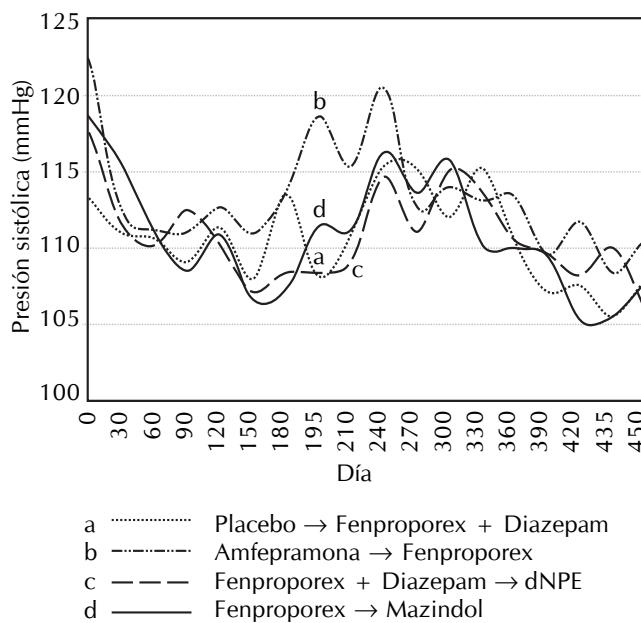


Figura 7. Comportamiento de la presión arterial sistólica.

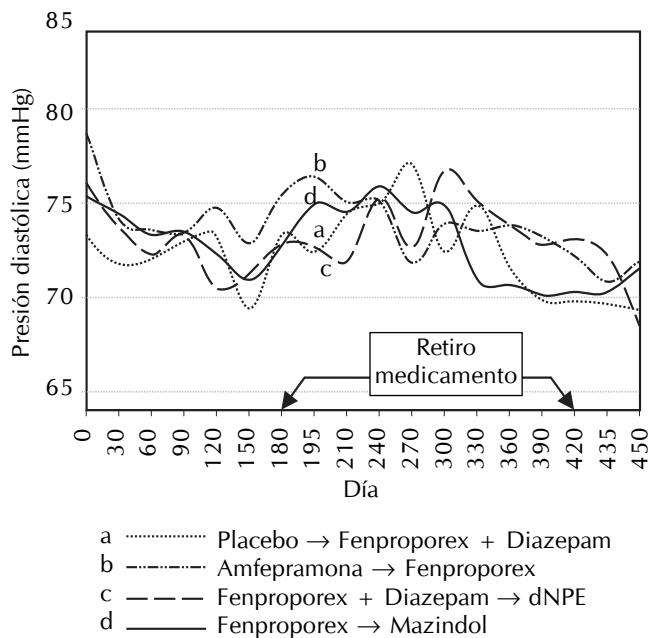


Figura 8. Comportamiento de la presión arterial diastólica.

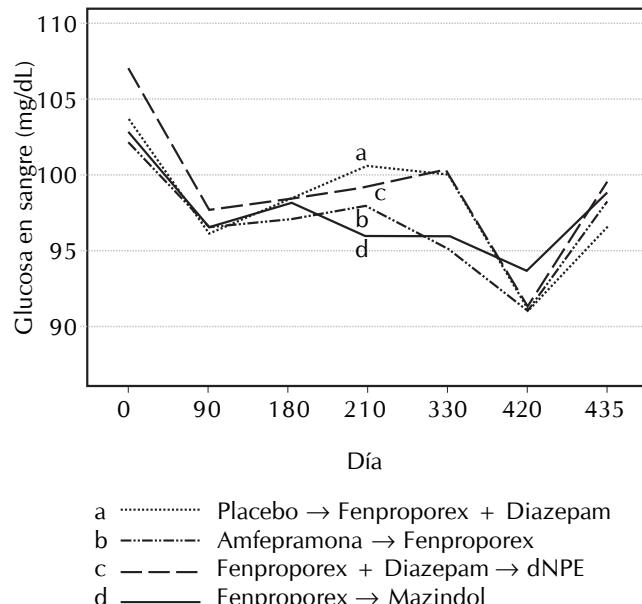


Figura 9. Glucosa sanguínea. Variaciones dependientes de la pérdida de peso

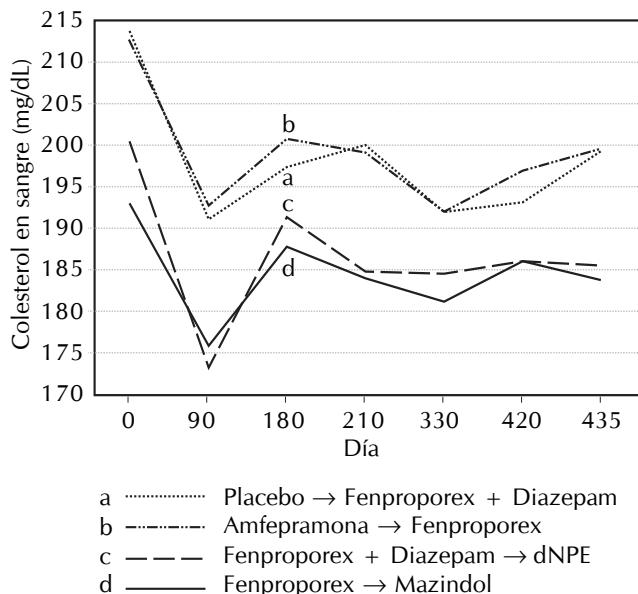


Figura 10. Colesterol total sanguíneo. Variaciones dependientes de la pérdida de peso.

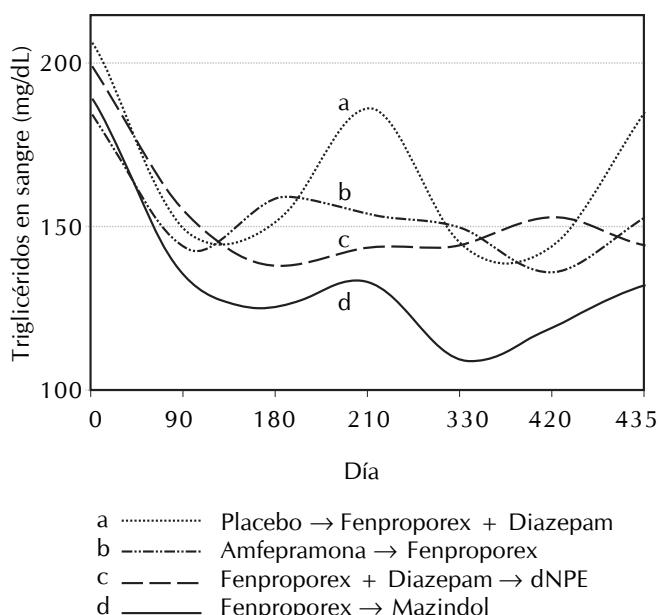


Figura 11. Triglicéridos séricos. Variaciones dependientes de la pérdida de peso.

DISCUSIÓN

En este estudio es claro que la reducción del peso es básicamente a costa del tejido adiposo con disminución importante de la grasa visceral, lo cual se infiere por los 7

a 15 cm de diferencia en la circunferencia de la cintura, y porcentajes que oscilaron de 19 a 34%. Este cambio debe considerarse como muy favorable para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas y metabólicas. De hecho, de acuerdo con los criterios de Bray y Greenway, esta circunferencia de cintura queda por debajo del punto de corte de mayor riesgo de complicaciones metabólicas asociadas con la obesidad.¹³

Actualmente, sólo la fentermina, amfepramona (diethylpropion) y mazindol están aprobados (Estados Unidos) para el tratamiento a corto plazo de la obesidad. Las opciones para los pacientes que han tomado sibutramina son muy limitados (en el momento de la cita). Cambios en el estilo de vida, incluyendo la dieta, actividad física y modificación de la conducta, son sumamente importantes en el tratamiento de la obesidad. Para los que no responden adecuadamente a estas medidas es necesario un tratamiento farmacológico, por lo que hay una evidente necesidad de desarrollar nuevos fármacos contra la obesidad, pero éstos deben ser evaluados cuidadosamente por su beneficio y la seguridad a largo plazo.¹⁴

Por otro lado, en lo que a seguridad se refiere, los fármacos no causaron alteraciones en la frecuencia cardiaca ni aumento en la presión arterial. Por el contrario, el promedio de la presión arterial sistólica y diastólica fue inferior en algunos meses a la observada al inicio del estudio. Esto reitera lo observado en estudios anteriores en que la disminución del peso es más importante que el posible efecto simpaticomimético sobre el sistema cardiovascular.¹⁵ La presión arterial sistólica de la población participante al inicio del tratamiento presentó una media de 132.49 mmHg (DS 11.03), posterior a tres meses de tratamiento con amfepramona de 75 mg de liberación prolongada la presión sistólica final obtenida fue de 122.59 mmHg (DS 8.73). En cuanto a la presión diastólica inicial obtenida fue de una media 85.04 mmHg (DS 7.0), mientras que la final fue de 81.94 (DS 6.94).

Es importante señalar que los pacientes que iniciaron con placebo y cambiaron a fenproporex más diazepam tuvieron disminución del peso corporal, el IMC, la cantidad de grasa y las variables bioquímicas registradas, la razón que nos parece más aceptable es la oferta de que por indicación del Comité de Ética se le hizo a quienes les tocó placebo en cuanto a proporcionarles medicamento por un tiempo igual a la duración del tratamiento que recibió otro grupo, por un otro grupo, esto mejora los resultados obtenidos por De Late,¹⁶ quien señaló, en estudios de referencia en donde se comparó contra placebo, el diethylpropión fue el más eficaz a los seis meses en el aumento de la pérdida de peso en adultos obesos que están en una dieta hipocalórica.

El mecanismo de acción propuesto para los fármacos feniletilamínicos (amfepramona, fenproporex, fentermina y D-norpseudoefedrina) necesita la siguiente descripción de la integración neuroendocrina: iniciando en las neuronas que liberan norepinefrina (adrenérgicas), ascienden desde el tallo cerebral (centro de la saciedad localizado en el núcleo dorsal del vago), inervan a las neuronas que liberan neuropéptido Y (inhibiéndolas), mediante receptores beta-2 adrenérgicos (lo más probable), por lo que la inhibición de la recaptura, así como el incremento en la liberación de catecolaminas disminuye la actividad de las neuronas que liberan el neuropéptido Y (al que se podría considerar el péptido del hambre), causando disminución en la ingesta de alimento y al mismo tiempo se inhibe la liberación de AgRP, que es inhibidor de la saciedad, por lo que otro calificativo que proponemos con base en este mecanismo de acción sería de saciógenos.¹⁷⁻²⁰

La seguridad y eficacia de fenproporex ha sido estudiada por Morín, et al.^{11,12} y comparada contra la combinación de fenproporex con diazepam, así como la utilidad de la D-norpseudoefedrina.

Una posible explicación teórica de por qué la estrategia de cambio de fenproporex a mazindol fue la más exitosa es por que está reportado otro mecanismo de acción de mazindol (además del catecolaminérgico), y es el bloqueo de la recaptura de serotonina (Sweeney),²¹ lo que se ha demostrado en preparaciones microsómicas; quizás esta pequeña diferencia en el sistema nervioso central evitaría un fenómeno de saturación de receptores o tolerancia farmacológica.

La principal meta del tratamiento deberá ser el mantenimiento de peso saludable de por vida, acorde con sexo, edad y condiciones fisiológicas con el objeto de disminuir riesgos contra la salud, actualmente se carece de estudios de seguridad y eficacia de medicamentos anti-obesidad catecolaminérgicos utilizados en tratamiento secuencial, es decir, seis meses con una sal seguido de seis meses con otra sal posterior a un mes de lavado y un mes de retiro, cuidando que los pacientes no reciban tratamiento ansiolítico por más de seis meses.

CONCLUSIÓN

La principal meta del tratamiento deberá ser el mantenimiento de peso saludable de por vida, acorde con sexo, edad y condiciones fisiológicas con el objeto de disminuir riesgos contra la salud. Éste es el primer estudio que demuestra la seguridad y eficacia de medicamentos anti-obesidad utilizados en tratamiento secuencial, es decir, seis meses con una sal seguido de seis

meses con otra sal posterior a un mes de lavado y un mes de retiro, cuidando que los pacientes no reciban tratamiento ansiolítico por más de seis meses. Por lo que esta estrategia farmacológica podría ocupar un lugar prioritario en el manejo integral de la obesidad.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo de profesionales que participaron en este protocolo: Dra. Alma Delia Arango-Camiro, Dra. Angélica Elizabeth García-Pérez, Dra. Gabriela Vicente-Flores, Mat. Ángel Reyes-García, M. en C. Mario Rojas-Russell, Psic. Fabiola Itzel Villa-George, Lic. en Nutr. Francisco Rodríguez y Rodríguez.

REFERENCIAS

1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), 2012.
2. Enzi G, Baritussio A, Marchiori E, Crepaldi G. Short-term and long-term clinical evaluation of a non-amphetamineic anorexiant (mazindol) in the treatment of obesity. *J Int Med Res* 1976; 4: 305.
3. Cannon CP, Kumar A. Treatment of overweight and obesity: lifestyle, pharmacologic, and surgical options. *Universal Clin Cornerstone* 2009; 9(4): 55-68; discussion 69-71.
4. Bray GA. Drug treatment of the overweight patient. Sibutramine, a serotonin-norepinephrine re-uptake inhibitor, facilitated the maintenance of a 10 kg weight loss at 2 years. *Gastroenterology* 2007; 132: 2239-52.
5. Makoundoua V, Pataky Z, Bobbioni-Harscha E, Gachoud JP, Habichta F, Golaya A. Multi-factorial approach associated with a new 'on/off' Orlistat®. Use in a weight loss maintenance programme: 4 years follow-up. *Obesity Facts* 2011; 4: 191-6.
6. Torgerson J, Boldrin M, Hauptman J, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (Xendos) study. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-61.
7. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3).
8. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Arnold ME, Steinberg CM. Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo-controlled trial. *Obesity Research* 2000; 8(6): 431-7.
9. Ara, Blake, Gray, Hernández, Crowther. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technology Assessment* 2012; 16: 5.
10. Hendricks E, Rothman R, Greenway F. How physician obesity specialists use drugs to treat obesity. *Obesity* 2009; 17: 1730-5.
11. Morín Z, Ponce L, Lonngi VS, Alcaraz O, Lonngi VG. Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de libera-



ción lenta como tratamiento de obesidad. Revista Mexicana de Cardiología 2005; 16(4): 146-54.

12. Morín ZR, Lonngi G, Alcaraz OR, Rosas HD. Comparación de dos formulaciones de d-norpseudoefedrina y placebo en pacientes obesos tratados durante seis meses. Medicina Interna de México 2001, 17(6).
13. Bray G, Greenway F. Current and potential drugs for treatment of obesity. Endocrine Reviews 1999; 20(6): 805-75.
14. Cheung M. Drug treatment for obesity in the post-sibutramine era. Drug Saf 2011; 34(8): 641-50.
15. Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal A, Mancini M, Halpern A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. Int J Obes (Lond) 2009; 33: 857-65.
16. De Laet D, Schauer D. Obesity in adults. Clinical Evidence 2011; 03: 604.
17. Adan A, Vanderschuren L, La Fleur S. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. Trends in Pharmacological Sciences 2008; 29: 4.
18. Billes S, Cowley M. Inhibition of dopamine and norepinephrine reuptake produces additive effects on energy balance in lean and obese. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 822-83.
19. Billes S, Cowley M. Catecholamine reuptake inhibition causes weight loss by increasing locomotor activity and thermogenesis. Neuropsychopharmacology 2008; 33: 1287-97.
20. Kang YM, Ouyang W, Chen JY, Qiao JT, Dafny N. Norepinephrine modulates single hypothalamic arcuate neurons via alpha(1) and beta adrenergic receptors. Brain Res 2000; 869 (1-2): 146-57.
21. Sweeney KF. The anorectic Action of Mazindol. Ir J Med Sc 1978; 147(Supl. 1): 66-70.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Daniel Rodríguez-Choreño
 Academia Mexicana para el
 Estudio de la Obesidad, A.C.
 Palenque, Núm. 130-4. Col. Narvarte.
 C.P. 03020, México, D.F., Tel.: 5519-5711
 Correo electrónico: ameo@ameo.org.mx