

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Dr. Javier Caballero Rendon
Médico Familiar Pol. 9 de Abril CNS
Docente de Farmacología I y II – UNIFRANZ

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una de las enfermedades que inciden con mayor impacto sobre la salud pública en los países industrializados y en aquellos en vías de desarrollo. Durante las últimas décadas su prevalencia ha aumentado hasta alcanzar proporciones epidémicas. Actualmente, más del 50% de la población norteamericana presenta sobrepeso y el 20% es obesa. En el momento actual existen en el mundo 250 millones de obesos, existiendo predicciones de llegar a 300 millones en el año 2025. En España, la prevalencia de obesidad es del 13,4%.

Es bien conocido que la obesidad se asocia con complicaciones cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, articulares y aumenta la probabilidad de la aparición de algunos tipos de malignidad como el carcinoma de mama o el de colon. Estas entidades clínicas contribuyen a afectar significativamente la calidad y expectativa de vida del paciente obeso, siendo responsables de una fracción importante del gasto sanitario.

Las bases sobre las que descansa el tratamiento de la obesidad se orientan hacia la manipulación de la ecuación de equilibrio energético en un intento de conseguir un balance calórico negativo que conduzca a la reducción del exceso de grasa corporal, que es el elemento que define la condición de obesidad. En consecuencia, la instauración de un plan de alimentación hipocalórico equilibrado junto al aumento de actividad física y la consiguiente educación nutricional encaminada a la adquisición de hábitos saludables conforman el tratamiento convencional de la obesidad.

El frecuente fracaso de estas medidas ha generado la necesidad de contar con recursos terapéuticos adicionales que faciliten que el consumo energético sea superior a la ingesta calórica. El tratamiento farmacológico constituye una de las alternativas más empleadas con este fin.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Debido a que la obesidad es una enfermedad crónica el tratamiento también se debe realizar a largo plazo y de forma multidisciplinaria para obtener el éxito deseado, el tratamiento cuanta a la fecha de 4 pilares fundamentales en el siguiente orden:

- a. Tratamiento dietético
- b. Ejercicio
- c. Modificación conductual y/o tratamiento psicológico
- d. Tratamiento farmacológico

a) Tratamiento dietético

El tratamiento dietético sigue siendo la piedra angular del tratamiento, y la reducción de la ingesta energética continua siendo la base del éxito de los programas de reducción de peso.

El primer paso en el tratamiento de la obesidad en el adulto es la mejora en los hábitos alimentarios, lo cual debe ir acompañado de un incremento de la actividad física.

El objetivo fundamental es disminuir la masa grasa del paciente obeso, pero existen también objetivos secundarios, como mantener el peso perdido, disminuir las complicaciones, mejorar los hábitos de vida y aumentar, en definitiva, la calidad de vida del individuo.

Para instaurar una plan dietético correcto se debe realizar una anamnesis completa y adecuar la dieta a una serie de variables, como peso, edad, sexo, enfermedades asociadas, trabajo, vida social y laboral, gustos y horarios, clima y actividad física.

Los especialistas, en su mayor parte, están de acuerdo en recomendar dietas no muy estrictas que aporten de 1.200 a 1.500 kcal al día. Es importante que la dieta sea variada y que mantenga el equilibrio en la proporción de nutrientes que la componen.

En cuanto a vitaminas y minerales, se deben respetar las necesidades diarias recomendadas; si esto no es posible se deben administrar suplementos. La cantidad diaria de agua ingerida debería ser como mínimo de 1,5 litros que puede variar en función del ejercicio, la temperatura ambiente y la ingesta de sal.

b) Actividad física

La mejora de los hábitos alimentarios debe ir acompañada siempre de ejercicio y la intensidad del mismo debe adaptarse a la edad, enfermedades asociadas y a la forma física del individuo.

Lo ideal es combinar la actividad física cotidiana con el ejercicio físico programado. En el niño hay que intentar promover actividades lúdico-deportivas y disminuir las horas dedicadas a ver la televisión y a jugar con computadora y videojuegos.

c) Modificación conductual y/o tratamiento psicológico

El tratamiento de modificación de la conducta desempeña un papel muy importante en el cambio de hábitos, y se puede enfocar de forma individualizada o familiar. Su finalidad es apoyar al paciente obeso, motivándole a seguir el programa de pérdida de peso, descartar la responsabilidad (la culpa) de ser una persona obesa, proporcionar estímulos positivos valorando más los éxitos y destacando menos los aspectos negativos, afianzar los hábitos alimentarios y de actividad física aprendidos, ganar en autoestima y disminuir la ansiedad.

El tratamiento psicológico o psiquiátrico del paciente obeso es necesario cuando existe una desestructuración importante de la personalidad o cuando existen cuadros ansioso-depresivos de relevancia clínica.

d) Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe utilizarse como apoyo del dietético y del ejercicio, pero **no debe utilizarse nunca como único tratamiento**. Requiere una estricta indicación y supervisión médica. Su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 Kg/m² o más, en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los

cambios conductuales, o en aquellos con un IMC de 27 o más si se asocian factores importantes de morbilidad como diabetes, hipertensión, dislipemia, etc. a pesar de otros tratamientos.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Al momento el tratamiento farmacológico de la obesidad está dirigido a 3 áreas específicas: En primer lugar se busca desarrollar fármacos que modulen la conducta alimentaria ya sea inhibiendo o antagonizando a péptidos orexígenos (apetito) o estimulando a péptidos anorexígenos (saciantes). En segundo lugar está el bloqueo de la absorción de nutrientes a través de la inhibición de enzimas digestivas específicas. Y en tercer lugar está el obtener medicamentos con efecto termogénico que ocasionarían un mayor gasto energético.

Péptidos que influyen el comportamiento alimentario

La progresiva profundización en los mecanismos que regulan el apetito y la saciedad ha permitido conocer el papel de los distintos neurotransmisores, neuropéptidos y de las señales periféricas en la regulación de la conducta alimentaria.

El determinante principal de la cuantía de la ingesta es la saciedad. Las señales que determinan la saciedad provienen de aferencias nerviosas vehiculadas por el nervio vago y por mensajes humorales transmitidos por diferentes péptidos de origen gastrointestinal como colecistoquinina, péptido análogo al glucagón, insulina, amilina y leptina entre otros. Estos péptidos a su vez actúan directamente sobre las estructuras hipotálamicas responsables del control de la ingesta y/o a través de modular la secreción de otros péptidos igualmente activos a dicho nivel como son CRH, neuropéptido Y, galanina, opiáceos, o de los sistemas de neurotransmisión entre los que destacan el noradrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico. En la tabla 1 se observan los distintos péptidos involucrados en las señales orexigénicas (apetito) y anorexigénicas (saciedad).

Es precisamente la estimulación de algunos sistemas de neurotransmisión el mecanismo que más se ha aprovechado para modular farmacológicamente el comportamiento alimentario y así aumentar la saciedad y/o disminuir el apetito.

Tabla 1

Agentes Orexigenos	Agentes anorexígenos
Peptidos opiáceos	Serotonina
Neuropéptido Y	Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Hormona Concentradora de Melanocitos	Noradrenalina (alfa 1)
Glutamato	Histamina
Galanina	Dopamina
Orexinas	Leptina
	Colecistoquinina
	Transcriptor relacionado con cocaína/anfetamina
	Péptido análogo al glucagón tipo 1.

Aspectos generales para el uso de fármacos en el tratamiento de la obesidad

- Los fármacos para perder peso deben usarse solo en pacientes con riesgo médico por su obesidad, y no deben emplearse en adelgazamientos "cosméticos".
- El tratamiento farmacológico debe utilizarse como apoyo del dietético y del ejercicio, pero no debe utilizarse nunca como único tratamiento.
- Requiere una estricta indicación y supervisión médica.
- Su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 Kg/m² o más, en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales,
- O en aquellos con un IMC de 27 o más si se asocian factores importantes de morbilidad como diabetes, hipertensión, dislipemia, etc. a pesar de otros tratamientos.

Características ideales de los fármacos para el tratamiento de la obesidad

- Deben reducir el apetito.
- Incrementar el gasto energético en todas sus esferas (metabolismo basal, termogénesis inducida por la dieta, efecto térmico del ejercicio y termogénesis adaptativa),
- Disminuir la absorción de aquellos nutrientes con mayor poder calórico, y además, ser seguros.
- Sin efectos secundarios.
- Capaces de actuar únicamente sobre el tejido adiposo respetando el resto de los compartimentos corporales (muscular, óseo, etc.)
- Eficaces a muy largo plazo evitando el fenómeno yo-yo tras su discontinuación.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

❖ **Anorexígenos:**

- Adrenérgicos:
 - anfetamina, metanfetamina
 - dietilpropión, fentermina, mazindol,
 - fenilpropanolamina, fenproporex,
 - clobenzorex
- Serotoninérgicos:
 - *Agonistas serotoninérgicos:* fenfluramina, desfenfluramina
 - *Inhibidores recaptación serotonina:* fluoxetina, sertralina, paroxetina
 - *Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina:* sibutramina

❖ **Inhibidores de la absorción de lípidos:**

- Orlistat

❖ **Termogénicos (adrenérgicos):**

- Efedrina
- Cafeína

❖ **Productos dietéticos:**

- Té verde
- Chitosan
- Olestra
- Fibra

❖ **En investigación:**

- Agonistas beta3 adrenérgicos
- Dopaminérgicos: bromocriptina
- Inhibidores del neuropéptido Y
- Agonistas de la colecistoquinina
- Análogo de la Leptina

Anorexígenos Noradrenérgicos

Actúan a nivel central sobre la recaptación de neurotransmisores aumentando su biodisponibilidad y produciendo una disminución o supresión del apetito.

En los años 50 y 60 se utilizaron las anfetaminas indiscriminadamente. En la actualidad, las

anfetaminas (*anfetamina, metanfetamina y fenmetracina*) se han proscrito debido a la posibilidad de abuso y adicción.

Se desarrollaron otros fármacos adrenérgicos que disminuyeron su acción central y su poder de adicción sin eliminarlo totalmente.

Entre ellos se incluyen la *fentermina, dietilpropión, fendimetracina, benzfetamina, fenilpropanolamina, fenproporex, clobenzorex y mazindol*.

Anorexígenos Serotoninérgicos

Agonistas serotoninérgicos:

- Ejercen su acción sobre los receptores de serotonina, estimulando su liberación e inhibiendo su recaptación.
- Entre ellos se encuentran la fenfluramina y la dexfenfluramina.
- Debido a sus efectos secundarios fueron retirados del mercado en 1997, tras observarse casos de valvulopatías, especialmente mitral y aórtica y de hipertensión pulmonar tras la administración de la combinación dexfenfluramina-fentermina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

- Estos fármacos no han demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad a largo plazo.
- La fluoxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina que interacciona débilmente con el receptor serotoninérgico.
- Inicialmente fue diseñado como antidepresivo. A dosis de 60 mg diarios reduce la ingesta alimenticia y el peso corporal.
- Su eficacia es especialmente evidente en los primeros 4-5 meses produciéndose con posterioridad un estancamiento o incluso recuperación ponderal.
- Adicionalmente, el fármaco mejora la sensibilidad a la insulina en diabéticos tipo 2.
- Los efectos adversos suceden con escasa frecuencia y entre ellos destacan ansiedad, nerviosismo, insomnio, astenia, temblor, diarrea y mareo.
- La fluoxetina se empleó como sustituto de dexfenfluramina, si bien su eficacia y tolerancia han sido inferiores a las

observadas inicialmente con el dextroisómero de fenfluramina.

- Sertralina y paroxetina son otros fármacos que pertenecen al mismo grupo funcional y que son empleados como antidepresivos. Sin embargo, la experiencia acumulada con estos dos fármacos como moduladores del comportamiento alimentario es muy inferior a la derivada del tratamiento con fluoxetina.

Fármacos con actividad serotoninérgica y noradrenérgica : Sibutramina

- La **sibutramina** clorhidrato monohidrato, es una amina terciaria que actúa a través de sus metabolitos activos, actúa a nivel central sobre receptores adrenérgicos alfa1 y beta1 y serotoninérgicos 2a y 2c, inhibiendo tanto la recaptación de serotonina como de noradrenalina y con efectos también sobre la dopamina.
- Su mecanismo de acción es doble: por una parte favorece la saciedad, disminuyendo la ingesta, y por otra estimula la termogénesis, aumentando el gasto energético.
- Está indicada en obesos con IMC de 27-30 o más, si se asocian otros factores de riesgo, habiendo fracasado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales.
- Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con sibutramina añadido a una dieta moderadamente hipocalórica produce mayores pérdidas de peso que la dieta sola.
- Ha demostrado mejorar las complicaciones asociadas a la obesidad tales como la diabetes, HTA, dislipemia e hiperuricemia, así como disminuir el índice cintura/cadera.
- Junto a la disminución de peso observada en el tratamiento con sibutramina, se han encontrado mejoras en la curva de tolerancia a la glucosa, en los niveles de ácido úrico y en el perfil lipídico del paciente, observándose una disminución de los niveles séricos de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos y un aumento concomitante del colesterol HDL.
- La sibutramina se suministra en dosis de 10 ó 15 mg/día.
- Dado que los efectos adversos, si bien en su mayoría leves, son mayores en las

- primeras 4 semanas, se recomienda comenzar con 10 mg/día.
- Al adaptarse el organismo con el correr de los días, puede pasarse a la dosis de 15 mg diarios (dosis máxima).
 - Si luego de 3 meses el paciente muestra una reducción de peso igual o mayor a 5 %, el tratamiento puede prolongarse por el término de 24 meses.
 - Entre los efectos adversos más comunes aparece el aumento de la tensión arterial (5-10 % de los pacientes).
 - El tratamiento con sibutramina debe suspenderse inmediatamente en caso de que los niveles de presión sanguínea superen los 145/95 mmHg en dos lecturas consecutivas.
 - Comúnmente se presentan síntomas de sequedad bucal, constipación, cefaleas e insomnio e incluso se han reportado algunos casos de psicosis, pero la droga es bien tolerada por la mayoría de los pacientes.
 - Existen estudios que demuestran que la sibutramina es segura y efectiva en pacientes hipertensos controlados.
 - Está contraindicada en pacientes con hipertensión no controlada y en pacientes con historia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y/o accidente cerebro vascular.
 - Tampoco se debe medicar a mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni a menores de 18 años.
 - La sibutramina no interfiere con anticonceptivos ni tampoco potencia los efectos del alcohol. De todas maneras, ante un intento de disminuir de peso, el consumo de alcohol no es un buen comienzo.
 - Se han publicado casos de hipomanía en asociación con drogas antidepresivas.
- El orlistat está indicado en pacientes con un índice de peso corporal ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² si adicionalmente están presentes otros factores de riesgo (hipertensión, diabetes o dislipidemia).
 - Los resultados de un estudio clínico de dos años de duración realizado en 18 centros mostró una reducción de peso significativa en pacientes con un índice de masa corporal entre 30 y 43 kg/m².
 - Al mismo tiempo se observó una reducción de la insulina en ayunas y de las LDLs
 - Indicaciones y posología: Tratamiento de la obesidad en conjunción con dieta y ejercicio:
 - Adultos: 120 mg tres veces al día administrados con los alimentos o una hora después de la comida.
 - No se recomiendan dosis mayores ya que no se consiguen mayores pérdidas de peso.
 - Niños: la eficacia y seguridad del Orlistat no han sido evaluadas en niños
 - No se han publicado recomendaciones específicas para pacientes con insuficiencia hepática ni en pacientes con insuficiencia renal.

Inhibidores de la absorción de nutrientes : Orlistat

- El primer medicamento autorizado en España y en Europa para la inhibición de la absorción de grasa es el **orlistat** o tetrahidrolipstatina.
 - Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a estas en la luz intestinal e impidiendo la escisión de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos.
 - De esta forma se impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces.
- Contraindicaciones
 - pacientes con colestasis.
 - Pacientes con síndrome de malabsorción crónica.
 - Relativamente contraindicado en obesidades por causas orgánicas como el hipotiroidismo.
 - Riesgo de abuso por parte de algunos pacientes: anorexia nerviosa o bulimia.
 - Precaución en pacientes con historia de nefrolitiasis por oxalato de calcio con hiperoxaluria.
 - Mujeres durante la lactancia. Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna.
 - No está recomendado durante el embarazo ya que no existen estudios clínicos controlados en mujeres gestantes.
 - Reacciones adversas
 - Flatulencia, urgencia fecal, incontinencia fecal, esteatorrea, manchas aceitosas y aumento de las defecaciones.
 - En general estas reacciones adversas fueron ligeras o moderadas y de una duración de menos de una semana en el 50% de los casos.
 - En los estudios clínicos a largo plazo un 9.1% de los pacientes tuvo que discontinuar el tratamiento durante el

primer año debido a los efectos secundarios, sobre todo esteatorrea, frente a sólo el 4% en los pacientes bajo placebo.

- Otros efectos secundarios observados con menor frecuencia fueron: dolor abdominal, náusea/vómitos, diarrea infecciosa, gingivitis, dolor de espalda, artritis, mialgia, dismenorrea y fatiga.

Fármacos termogénicos

- Las sustancias que contienen derivados de alcaloides de la ephedra (efedrina) y cafeína son los únicos de los que se tienen datos de eficacia a partir de estudios controlados.
- La *efedrina* es un agente adrenérgico con propiedades termogénicas y supresoras del apetito.
- En dosis altas aparecen efectos secundarios adrenérgicos por lo que se suele asociar a *cafeína* para potenciar sus efectos sin aumentar su dosis.
- En la actualidad no está establecida su indicación para el tratamiento de la obesidad.

Productos dietéticos

- Existen en el mercado muchos productos que propugnan ser efectivos en el tratamiento de la obesidad.
- Algunos han mostrado resultados que prometen pero faltan estudios sobre su eficacia y seguridad.
- Entre estos productos se encuentran el *té verde*, *chitosan* y *olestra* y *la fibra*.
- Olestra es un sustituto de la grasa que fue aprobado por la FDA en 1996. Está constituido por una mezcla de hexa, hepta y octaésteres formados de la reacción de la sacarosa con ácidos grasos de cadena larga. Se puede freír y el hecho de no ser digerible ni absorbible lo convierte en no calórico.
- El chitosan es un biopolímero obtenido de las cutículas del caparazón de algunos crustáceos, aunque también se puede obtener de ciertas variedades de hongos. Atrae las grasas ingeridas en la dieta impidiendo que sean absorbidas por el sistema digestivo, lo que también supone un control eficaz del colesterol. Cuando el chitosán llega al estómago, que es un medio ácido, reacciona cargándose positivamente, lo que atrae a las grasas que se ingieren con las dietas que tienen carga negativa, por lo que las grasas no son absorbidas en su totalidad. Se calcula que hasta un 60% de la grasa

ingerida en la dieta no es asimilada por el aparato digestivo, porque se adhiere al chitosan y se elimina por las heces.

- La fibra se encuentra en forma natural en los alimentos del reino vegetal. Entre los preparados más utilizados se encuentran: goma guar, salvado de trigo y pectina, y psyllium. El retraso del vaciamiento gástrico producido por la ingesta de fibra contribuye al aumento de la sensación de saciedad, así como a la interferencia en la absorción de glucosa y colesterol a nivel intestinal. La fibra insoluble (salvado de trigo) aumenta el bolo fecal y mejora el estreñimiento, siendo útil cuando se sigue una dieta baja en calorías. Habitualmente se recomiendan 25-30 g/día. Entre las contraindicaciones se encuentran la diverticulitis aguda, síndromes obstructivos, dolor abdominal, inflamaciones agudas o fístulas intestinales, alteraciones esofágicas o de la deglución.

Fármacos en proceso de investigación

- **Leptina**
 - Hormona secretada por los adipocitos, cuyos niveles reflejan la cantidad de masa grasa del organismo.
 - Se ha demostrado que disminuye el apetito y aumenta el gasto energético, a través de su acción sobre el hipotálamo, inhibiendo sustancias inductoras del apetito y activando otras anorexígenas.
 - Son muy escasos los estudios disponibles y se carece de datos de seguridad y eficacia a largo plazo, así como de información de otros efectos adicionales.
- *inhibidores del neuropéptido*,
 - Es uno de los estimuladores más potentes de la ingestión de alimentos;
- los *análogos de colecistoquinina* e inhibidores de su degradación
- la *bromocriptina*:
 - agonista dopaminérgico que produce disminución del apetito por inhibición del hipotálamo lateral;
- la amilina y la enterostatina.
- Los *beta3 adrenérgicos* son sustancias termogénicas que actúan sobre los receptores del tejido adiposo marrón.
- Las hormonas también han sido estudiadas como la gonadotropina coriónica y la hormona de crecimiento, pero todavía no se tienen resultados definitivos por lo que su uso está descartado por ahora.

CONCLUSION

Los estudios de los fármacos contra la obesidad demuestran que a la fecha los medicamentos que han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la obesidad son el orlistat y la sibutramina. Ambos fármacos parecen moderadamente eficaces para promover la pérdida de peso a corto y mediano plazo aunque queda pendiente y en ejecución los

estudios a largo plazo para demostrar la verdadera utilidad de los mismos.

Finalmente no se debe nunca de olvidar que el tratamiento farmacológico de la obesidad es solo un coadyuvante más a los 3 pilares del tratamiento que son: Dieta, ejercicio y terapia conductual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Tratamiento farmacológico a largo plazo para la obesidad y el sobrepeso (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
2. Goldstein DJ, Rampey AH, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1994; 18: 129-135.
3. Vasquez VV. Tratamiento de la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12 (4): 136-142.
4. Manrique EM. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile* 1997; 26:34-38.
5. Terceiro D. Sibutramina: Una nueva droga para el manejo de la obesidad. *Evidencia en Atención Primaria* 2001; Vol 4(3): 83-84.
6. Terceiro D. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Evidencia en Atención Primaria* 2002; 5(3).
7. Luque and Rey. Sibutramine: A serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacoter* 1999;33:968-978.
8. Martínez JF, Carmena R. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Medicine* 2002; 8(86): 4651 – 4656.
9. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans *Am J Clin Nutr* 1998;68:1180-6.
10. Esteban B, Ranera FJ, Jiménez AI. Tratamiento farmacológico de la obesidad. En: Gargallo MA, Moreno B, editores. *Sobrepeso y Obesidad*, 2001;149-74.
11. Martínez-Valls JF. Fisiopatología y tratamiento de la obesidad. *Medicine* 1993;36:1549-60.
12. Zavoral JH Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998;16:2013—7.
13. Davidson M, 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;281:235-42.
14. Vargas L, Bastarrachea RA, Laviada H, González J, Ávila H. *Obesidad Consenso. Fundación Mexicana para la Salud, A.C. 1a Edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2002.*
15. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg CM. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2001; 161: 218-227.
16. Berke EM; Morden NE. Medical management of obesity. *Am Fam Physician* 2000; 62(2):419-26.
17. Gomis BR. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48(2): 63-65.
18. Galicia M, Simal A. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26: 117-127.