

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'OBESITAT: NOUS MEDICAMENTS, MATEIXOS PROBLEMES

Laura Diego*, Rosa Madridejos**, Laia Robert*

*Farmacèutica. Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya

**Farmacèutica d'atenció primària. Mútua de Terrassa

Resum

L'obesitat és actualment un problema de gran magnitud en el primer món i amb un important impacte sobre la salut de les persones. L'estratègia del maneig i la prevenció de l'obesitat és multifactorial, però principalment es basa en l'educació, els canvis nutricionals i l'increment de l'exercici físic. La cirurgia bariàtrica es reserva per a casos greus en els quals han fracassat altres intervencions.

El tractament farmacològic s'ha de valorar només en aquelles situacions en les quals el pacient no pot aconseguir la pèrdua de pes desitjable amb canvis d'hàbits. Històricament, s'han utilitzat diferents estratègies farmacològiques per al maneig de l'obesitat i moltes d'elles s'han associat a greus problemes de seguretat que han provocat la retirada d'un gran nombre de medicaments. Fins fa poc, al nostre entorn, l'orlistat, un inhibidor de les lipases, era l'únic fàrmac amb indicació aprovada disponible. Recentment, s'han comercialitzat el bupropió/naltrexona i la liraglutida, cal tenir en compte, però, que cap dels tres està inclòs dins del finançament de l'SNS. Tot i les noves opcions terapèutiques, el tractament farmacològic de l'obesitat continua limitat per la modesta eficàcia, el risc d'efectes adversos i la recuperació de pes un cop s'atura el tractament.

Paraules clau: obesitat, sobrepès, orlistat, bupropió/naltrexona, liraglutida, seguretat.

Introducció

L'obesitat és una malaltia crònica caracteritzada per un excés de greix que es tradueix en un augment de pes i en conseqüències deletèries per a la salut de la persona.^{1,2} L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix el sobrepès i l'obesitat de forma quantitativa a través dels valors de l'índex de massa corporal (IMC: pes en kg/[alçada en metres]²). L'adaptació dels valors al nostre entorn s'observen a la taula 1. Morfològicament, l'obesitat es pot classificar en abdominal o central (tipus "poma"), amb un quocient cintura/maluc > 1 en homes i amb un 0,9 en dones, i en gluteofemoral o perifèrica (tipus "pera"), amb un quocient cintura/maluc < 1 en homes i amb un 0,9 en dones. L'obesitat central s'associa a un major risc per a la salut.^{2,3} L'obesitat és causada per una alteració del balanç energètic multifactorial i complex. Les darreres evidències suggereixen que la microbiota de cada individu també pot afectar de manera important el desenvolupament de l'obesitat.^{4,5}

Taula 1. Valors d'IMC per a adults

Valors	IMC (kg/m ²)
Pes insuficient	< 18,5
Normopès	18,5-24,9
Sobrepès grau I	25,0-26,9
Sobrepès grau II (preobesitat)	27,0-29,9
Obesitat tipus I	30,0-34,9
Obesitat tipus II	35,0-39,9
Obesitat tipus III (mòrbida)	40,0-49,9
Obesitat tipus IV (extrema)	> 50

Font: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. 2007. Disponible a: http://www.seedo.es/images/site/documentacionConsenso/Consenso_SEEDO_2007.pdf

Segons l'Enquesta de salut de Catalunya⁶, un 49,3% de la població catalana d'entre 18 i 74 anys té excés de pes. El 34,6% presenta sobrepès i un 14,7% és obesa. Afecta més els homes (55,4% d'excés de pes en homes enfront de 43,35% en dones) i augmenta amb l'edat. La prevalença més elevada es dona en classes menys afavorides socioeconòmicament. Les dades en la població infantil són també preocupants, ja que el 19,1% de la població infantil entre 6 i 12 anys té sobrepès i un 12,6%, obèsitat.

Impacte sobre la salut

El Pla de salut 2016-2020 de Catalunya considera que l'obesitat i el sedentarisme, juntament amb altres factors de risc més coneguts com el consum de tabac i alcohol, es troben en la base de la major part dels problemes de salut.⁷

L'obesitat és un factor de risc en múltiples malalties com la diabetis tipus 2, la hipertensió, la hiperlipidèmia i altres malalties respiratòries i cardíques. L'excés de pes incrementa el risc de càlculs biliars, esteatosi hepàtica, apnea del son, reflux gastroesofàgic, artrosi i càncer. L'obesitat s'ha relacionat amb un increment del risc de càncer colorectal, d'endometri, renal i de mama. S'ha estimat que un 10% dels càncers de mama o còlon podrien prevenir-se si es manté un IMC per sota de 25.^{4,8} D'altra banda, una pèrdua de 5-10% del pes en persones obesos redueix la in-

cidència de diabetis tipus 2 i millora els factors de risc cardiovasculars, com els nivells de colesterol o la hipertensió arterial. Les persones obesos també poden patir més problemes psicològics relacionats amb menor autoestima i menor qualitat de vida.⁹

Maneig de l'obesitat

Les guies actuals^{1,2,8,10,11} **recomanen iniciar el tractament amb teràpies no farmacològiques que inclouen educació i canvis nutricionals (principalment, restricció de la ingesta calòrica), canvis d'hàbits i increment de l'exercici físic**, i es reserva la cirurgia bariàtrica per a grans obesos (IMC > 35-40) quan han fracassat altres intervencions. Diverses societats mèdiques americanes recomanen la cirurgia bariàtrica per sobre de la teràpia farmacològica, ja que ha demostrat majors pèrdues de pes, major durada de l'efecte i millors resultats en salut que els fàrmacs.¹² De tota manera, la cirurgia no és la primera elecció per a la majoria de pacients, és cara i presenta riscos importants.

Els medicaments antiobesitat s'haurien de considerar en aquells pacients que no poden aconseguir la pèrdua de pes desitjable amb canvis d'hàbits, d'activitat física i dieta.⁹ Cal tenir en compte, també, que en general els medicaments disponibles són de poca utilitat en l'obesitat perifèrica.³

Taula 2. Medicaments per al maneig de l'obesitat i el sobrepès retirats del mercat

Medicament	Mecanisme d'acció	Medicaments retirats*			
		Any comercialització	Any de retirada	País de retirada	Motiu retirada
Amfepramona	SNDRA	1957	1975	Suècia, Noruega, EU, França	Cardiotoxicitat
Amfetamina	SNDRA	1939	1973	EUA	Abús i dependència
Aminorex	IRS	1962	1967	Alemania, Suïssa, Àustria	Cardiotoxicitat
Benfluorex	IRS	1976	2009	Europa	Cardiotoxicitat
Clorfentermina	IRS	1962	1969	Alemania	Cardiotoxicitat
Clobenzorex	SNDRA	1966	2000	EUA	Abús i dependència
Cloforex	IRS	1965	1967	Alemania, Suècia	Cardiotoxicitat
Cicloalona+retinol+tiratricol	Secreció àcid biliar	1964	1988	França	Toxicitat hepàtica
Dexfenfluramina	IRS	1995	1997	A tot el món	Cardiotoxicitat
Fenbutrazat	NDRA	1957	1963	Europa	Abús i efectes psiquiàtrics
Fenfluramina	IRS	1973	1997	A tot el món	Cardiotoxicitat
Fenproporex	NRA	1966	1999	Europa	Abús i efectes psiquiàtrics
Iodinated casein strofantin	Anàleg de la tiroxina	1944	1964	EUA	Efectes endocrins
Levamfetamina	SNDRA	1944	1973	EUA	Abús i dependència
Mefenorex	SNDRA	1966	1999	Europa	Abús i efectes psiquiàtrics
Metamfetamina	SNDRA	1944	1973	EUA	Abús i dependència
Fentermina	NDRA	1959	1981	Suècia, Regne Unit	Abús
Fenilpropanolamina	NDRA	1947	1987	Alemania, EUA	Ictus hemorràgic
Pipradol	NDRI	1953	1982	EUA	Abús
Pirovalerona	NDRA	1974	1979	França	Abús
Rimonabant	Agonista invers/antagonista CB1	2006	2007	Europa	Efectes psiquiàtrics
Sibutramina	IRSN	2001	2002	Europa, EUA	Cardiotoxicitat i efectes psiquiàtrics

NOTA

Taula adaptada de Onakpoya et al. i modificada pels autors.

* S'han seleccionat únicament aquells medicaments que han estat aprovats i retirats a Europa o a EUA.

SNDRA: agent d'alliberació de dopamina, norepinefrina i serotonina; IRS: inhibidor de la recaptació de serotonina; NDRA: agent d'alliberació de dopamina-norepinefrina; NRA: agent d'alliberació de norepinefrina; CB1: receptor cannabinoide 1; NDRI: inhibidor de la recaptació de dopamina-norepinefrina; IRSN: inhibidors de la recaptació de serotonina-norepinefrina; EUA: Estats Units d'Amèrica; GLP1: pèptid similar al glucagó de tipus 1.

Taula 3. Medicaments actualment disponibles per al maneig de l'obesitat i el sobrepès i altres medicaments i suplementes dietètics estudiats

Medicaments actualment autoritzats*				
Medicament	Mecanisme d'acció	Any comercialització	País autoritzat	Principals efectes adversos
Orlistat	Inhibidor de les lipases	1999	EUA, Europa	Flatulència, rampes, incontinència fecal i descàrregues fecals olioses
Bupropió/naltrexona	Inhibidor recaptació serotonina-dopamina/antagonista del receptor opioide	2014	EUA, Europa	Nàusees, mal de cap, restrenyiment, marejos, vòmits i sequedat de boca
Liraglutida	Anàleg GLP1	2014	EUA, Europa	Nàusees, diarrea, vòmits, disminució de la gana, dispèpsia, hipoglucèmies i cefalees
Lorcaserin	Agonista serotoninèrgic	2012	EUA	
Fentermina	Amina simpaticomimètica	1959	EUA	
Dietilpropion	Amina simpaticomimètica	1960	EUA	
Benzfetamina	Amina simpaticomimètica	1960	EUA	
Fendimetrazina	Amina simpaticomimètica	1959	EUA	
Desoxiefedrina (metamfetamina)	Amina simpaticomimètica	1943	EUA	
Fentermina/Topiramata	Amina simpaticomimètica/antiepilèptic	2012	EUA	
Altres medicaments i suplementes dietètics estudiats en el maneig de l'obesitat i el sobrepès*				

Bupropió, topiramata, zonisamida, metformina, pramlintida, exenatida, hormona gonadotràpica coriònica humana, te verd, crom, xitosan, goma agar, calci

NOTA

* S'han seleccionat els medicaments que actualment estan autoritzats només a Europa i a EUA.

*Selecció d'alguns altres medicaments i suplementes dietètics que s'han estudiat en el maneig de l'obesitat però que no es recomana el seu ús. EUA: Estats Units d'Amèrica; GLP1: pèptid similar al glucagó de tipus 1.

Bibliografia

- Obesity in adults: Drug therapy - UpToDate [Internet]. [Consulta: 3 de febrer de 2017]. Disponible a: <https://www.uptodate.com>
- LexiComp. Drug Information. [Internet]. [Consulta: 3 de febrer de 2017]. Disponible a: <https://www.uptodate.com>
- Hamps C, Kang EM, Borders-Hemphill V. Use of prescription antiobesity drugs in the United States. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1299-307.

Contextualitzant els medicaments per aprimar: eficàcia modesta i problemes de seguretat

Els primers medicaments que es van utilitzar van ser els simpaticomimètics (fentermina) i els serotoninèrgics (com la femfluramina), però van ser retirats del mercat a Europa pel risc d'esdeveniments cardíacs, entre altres.^{12,13} Posteriorment, s'ha fet servir un gran nombre de grups terapèutics diferents, com antiepilèptics, antidepressius o antidiabètics. No obstant això, la història de l'ús dels medicaments per a la pèrdua de pes ha estat sempre plena de problemes de seguretat. Una revisió sistemàtica ha identificat 25 medicaments per al tractament de l'obesitat que han estat retirats del mercat per problemes de seguretat en el període entre 1964 i 2009.¹⁴ A les taules 2 i 3, es poden consultar la relació d'aquests medicaments, els motius i el país de la retirada, així com les opcions terapèutiques actualment disponibles a Europa i als EUA.

Dels 3 medicaments (rimonabant, sibutramina i orlistat) disponibles l'any 2007 quan es va publicar l'anterior BIT sobre medicaments i obesitat¹⁵, s'ha suspès la comercialització de dos d'ells per efectes adversos: el rimonabant a causa de problemes psiquiàtrics, depressió i ideacions suïcides¹⁶, i la sibutramina per risc d'esdeveniments cardiovasculars greus.¹⁷

La lorcaserina, un agonista de la serotonina, és l'últim medicament a generar controvèrsia. Tot i haver demostrat en pacients amb sobrepès/obesitat reduccions de pes modestes que van oscil·lar entre 3-4 kg, els seus efectes adversos, especialment els psiquiàtrics i les valvulopaties, van fer que finalment l'EMA (Agència Europea del Medicament) no recomanés la seva co-

mercialització.¹⁸ Així mateix, aquest medicament, com altres que es poden consultar a la taula 3, sí que han estat autoritzats per l'agència americana FDA (Food and Drug Administration) i comercialitzats als EUA.

A pesar d'aquestes diferències de criteri, ambdues agències han intensificat els requeriments postcomercialització que inclouen estudis de seguretat cardiovascular a llarg termini.^{3,13,19} En relació amb la valoració de l'eficàcia, també existeixen algunes diferències de criteri: l'FDA requereix una reducció de pes, estadísticament significativa, com a mínim d'un 5% comparada amb placebo, després de 12 mesos de tractament, i que la proporció de subjectes que perden aquest 5% sigui superior al 35% o, aproximadament, el doble que en el grup placebo. L'EMA requereix un mínim de reducció estadísticament significativa del 5-10% del pes del subjecte després de 12 mesos de tractament i, com a mínim, d'un 5% respecte al placebo. La majoria de medicaments comercialitzats difícilment compleixen amb aquests requisits.¹⁹

Opcions farmacològiques actuals en el tractament del sobrepès i l'obesitat

Fins fa relativament poc temps, l'orlistat era l'únic medicament disponible per al maneig de l'obesitat en pacients amb un índex de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o en pacients amb sobrepès (IMC ≥ 28 kg/m²) amb factors de risc associat, conjuntament amb una dieta hipocalòrica moderada.²⁰

Recentment, s'han comercialitzat dos nous medicaments per al tractament de l'obesitat: la combinació naltrexona/bupropió i la liraglutida (vegeu taula 3). Estan indicats en pacients amb un índex de massa corporal (IMC) \geq 30 kg/m² o amb sobrepès (IMC \geq 27 kg/m²), i en presència d'altres malalties concomitants relacionades amb el pes, com ara diabetis tipus 2, dislipèmia o hipertensió controlada.

En definitiva, **el tractament farmacològic del sobrepès i l'obesitat està limitat per la modesta eficàcia dels nous medicaments i els efectes adversos greus, així com per la baixa adherència al tractament i la recuperació de pes un cop s'atura el tractament.**

A causa de la modesta eficàcia i els problemes de seguretat històrics dels medicaments per perdre pes, davant la prescripció d'aquests productes cal valorar el benefici real del tractament (reducció d'almenys un del 5% del pes inicial) i fer un seguiment estricte dels potencials efectes adversos.

ORLISTAT

Acció farmacològica: inhibidor de les lipases gàstriques i pancreàtiques.

Presentacions que requereixen recepta mèdica:

- Orlistat Actavis® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 74,62 €
- Orlistat Sandoz® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 89,54 €
- Orlistat Teva® 120 mg, 42 càpsules	PVP: 54,95 €
- Orlistat Teva® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 74,60 €
- Xenical® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 99,49 €
- Xenical BCNFARMA® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 99,49 €
- Xenical Difarmed® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 99,49 €
- Xenical Euromedicines® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 99,49 €
- Xenical Generfarma® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 99,49 €
- Xenical Gervasi® 120 mg, 84 càpsules	PVP: 99,49 €

Presentacions que no requereixen recepta mèdica:

- Alli® 27 mg, 42 comprimits masticables	PVP: 38,95 €
- Alli® 27 mg, 84 comprimits masticables	PVP: 59,56 €
- Alli® 60 mg, 120 càpsules	PVP: 74,00 €
- Alli® 60 mg, 42 càpsules	PVP: 41,37 €
- Alli® 60 mg, 84 càpsules	PVP: 63,38 €
- Beacita® 60 mg, 42 càpsules	PVP: 31,03 €
- Beacita® 60 mg, 84 càpsules	PVP: 47,53 €
- Linestat® 60 mg, 42 càpsules	PVP: 34,95 €
- Linestat® 60 mg, 84 càpsules	PVP: 52,95 €
- Oriloss® 60 mg, 42 càpsules	PVP: 35,90 €
- Oriloss® 60 mg, 84 càpsules	PVP: 55,00 €

Indicacions aprovades: tractament de pacients obesos amb un IMC \geq 30 kg/m² o pacients amb sobrepès (IMC \geq 28 kg/m²), amb factors de risc associats, conjuntament amb una dieta hipocalòrica moderada.

Condicions de finançament: exclòs de l'oferta de l'SNS.

Classificació terapèutica: A08AB, productes contra l'obesitat d'acció perifèrica.

Fonts consultades:

Bot PLUS 2.0. [en línia]. Consulta: 21 de febrer de 2017. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>

Es tracta d'un inhibidor de les lipases gàstriques i pancreàtiques que disminueix l'absorció dels greixos de la dieta a nivell del tracte gastrointestinal. En no ser completament hidrolitzats, s'incrementa l'excreció de greixos per via fecal.^{18,21} Aquest medicament té una acció local i no actua a nivell del sistema nerviós central.¹⁵

Taula 4. Dades d'eficàcia dels estudis de fase III de la combinació de naltrexona/bupropió

Estudi	Durada (setmanes)	N	% de pèrdua de pes respecte a l'inici	% de pacients amb una pèrdua de pes \geq 5% naltrexona bupropió vs. placebo
COR-I(31)	56	1.742	-6,1% amb naltrexona/bupropió (32 mg/360 mg)/dia -1,3% amb placebo (p < 0,001)	48% vs. 16% (p < 0,001)
COR-BMOD(32)	56	793	-9,3% amb naltrexona/bupropió (32 mg/360 mg)/dia + un programa intensiu de canvi d'hàbits -5,12% amb placebo + un programa intensiu de canvi d'hàbits (p < 0,001)	54,3% vs. 41,6%
COR-II(33)	28	1.496	-6,45% amb naltrexona/bupropió (32 mg/360 mg)/dia -1,9% amb placebo (p < 0,001)	55,6% vs. 17%
	Extensió a 56		-6,4% amb naltrexona/bupropió (32 mg/360 mg)/dia -1,2% amb placebo (p < 0,001)	50,5% vs. 17%
COR-diabetes(34)	56	505	-5% amb naltrexona/bupropió (32 mg/360 mg)/dia -1,8% amb placebo (p < 0,001)	44,5% vs. 18,9%

L'orlistat es va comercialitzar l'any 1999 en forma de càpsules de 120 mg sota prescripció mèdica (Xenical®), però uns anys més tard va aparèixer una presentació amb la meitat de dosi (60 mg) d'ús sense prescripció mèdica (Alli®). L'eficàcia de l'orlistat per facilitar la pèrdua de pes s'ha demostrat en diferents assajos clínics i metanàlisis.^{15,22-26} Concretament, en una metanàlisi de 12 estudis amb dades a 12 mesos i amb pacients diabètics i no diabètics que es van assignar a un tractament amb orlistat més una intervenció dietètica o placebo, es va observar en el grup de tractament una pèrdua de pes de 5-10 kg (8% del pes basal) en comparació amb una pèrdua de pes de 3-6 kg en el grup placebo. La diferència mitjana respecte a placebo va ser de 3 kg (IC 95% de -3,9 a -2,0 kg) i la pèrdua de pes es va mantenir fins a 24 i 36 mesos de tractament amb orlistat.²⁵

Els efectes adversos associats a l'orlistat són principalment gastrointestinals, i s'hi inclouen flatulència, rampes, incontinència fecal i descàrregues fecals olioses, que es produeixen principalment després d'ingestes amb alt contingut en greixos. Aquests efectes adversos s'han associat a una alta incidència d'abandonament del tractament i per evitar-los es recomana que la ingesta diària de greixos no superi el 30%. Tot i que s'ha notificat la insuficiència hepàtica greu com a possible efecte advers, no s'ha establert una relació causa-efecte. L'increment en l'absorció d'oxalat que provoca l'orlistat pot incrementar el desenvolupament de càlculs renals i comportar una lesió renal aguda i, per tant, no es recomana l'ús d'aquest medicament en pacients amb història de pedres renals d'oxalat de calci.^{11,18}

L'orlistat pot disminuir l'absorció de diferents medicaments com la ciclosporina, l'amiodarona o antiepilèptics. Cal destacar la interacció amb les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K i betacarotè), per la qual cosa es recomana l'administració concomitant de complements vitamínics com a mínim 2 hores abans de prendre l'orlistat o després. A banda de les vitamines, també es pot veure alterada l'absorció de la ciclosporina, i en pacients amb acenocumarol o warfarina, la disminució de la disponibilitat de la vitamina K pot comportar la necessitat de reduir la dosi de l'anticoagulant.^{11,18}

NALTREXONA/BUPROPIÓ

Nom comercial: Mysimba®.

Laboratori: Rovi.

Acció farmacològica: antagonista del receptor opioide / inhibidor de la recaptació de noradrenalina i dopamina.

Presentacions:

- Mysimba® 8/90 mg,
comprimits d'alliberació perllongada PVP: 129,57 €

Indicacions aprovades: coadjuvant d'una dieta baixa en calories i un augment de l'activitat física per al control de pes en pacients adults amb un IMC \geq 30 kg/m² (obesitat) o un IMC des de \geq 27 kg/m² a $<$ 30 kg/m² (sobrepès), en presència d'una o més malalties concomitants relacionades amb el pes (diabetis tipus 2, dislipèmia o hipertensió controlada).

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica).

Condicions de finançament: exclòs de l'oferta de l'SNS.

Classificació terapèutica: A08AA, productes contra l'obesitat d'acció central.

Fonts consultades:

Bot PLUS 2.0. [en línia]. Consulta: 21 de febrer de 2017. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>

A l'octubre de 2016, es va comercialitzar el medicament Mysimba® (naltrexona/bupropió) una combinació d'un antagonista del receptor opioide (naltrexona 8 mg) amb un inhibidor de la recaptació de noradrenalina i dopamina (bupropió 90 mg). Està indicat com a coadjuvant d'una dieta baixa en calories i un augment de l'activitat física.

De fet, només es tracta d'una nova combinació, ja que ambdós principis actius ja estaven comercialitzats de forma separada, la naltrexona com a teràpia complementària per mantenir l'abstinència en un programa de desintoxicació a opioides, i el bupropió per al maneig de la depressió major i la deshabitació al tabac.

Taula 5. Principals resultats d'eficàcia dels estudis de liraglutida 3 mg

Estudi	Durada	N	Reducció mitjana de pes (kg) <i>Liraglutida vs. placebo</i>	% pacients amb pèrdua de pes > 5% <i>Liraglutida vs. placebo</i>	% pacients amb pèrdua de pes > 10% <i>Liraglutida vs. placebo</i>
Pacients amb DM					
SCALE Diabetes (39)	56 setmanes	N = 846	-5,6 (IC 95% -6,0 a -5,1)	54% vs. 21%	25% vs. 7%
Pacients sense DM					
SCALE Obesity and Prediabetes (40)	56 setmanes	N = 3.731	-5,6 (IC 95% -6,0 a -5,1)	63% vs. 27%	33% vs. 11%
SCALE Maintenance (41)		N = 422	-6,1 (IC 95% -7,5 a -4,6)	51% vs. 22%	27% vs. 7%
Apnea del son					
SCALE Sleep Apnea (42)	32 setmanes	N = 359	-4,2 (IC 95% -5,2 a -3,1)		

Taula 6. Individualització del tractament (adaptat de Garbey WT et al.)⁴⁵

Característiques clíniques		Orlistat	Naltrexona/bupropió	Liraglutida 3 mg
Hipertensió arterial			Monitorar PA i FC Contraindicat si HTA no controlada	Monitorar FC
Malaltia CV	Malaltia coronària		Monitorar PA i FC	Monitorar FC
	Arrítmia		Monitorar PA, FC i ritme	Monitorar FC i ritme
	Insuficiència cardíaca	No hi ha dades	No hi ha dades	No hi ha dades
Malaltia renal crònica	Lleu			
	Moderada		Dosi màxima 8/90 mg dos cops al dia	
	Greu	Vigilar nefropatia per oxalat	Medicament d'eliminació renal	Evitar vòmits i depleció del volum
Nefrolitiasi		Càlculs d'oxalat		
Insuficiència hepàtica	Moderada	Observar si colelitiasi	Dosi màxima 8/90 mg AM	Observar si colelitiasi
	Greu	No recomanat	No recomanat	No recomanat
Depressió			No hi ha dades de seguretat suficients Evitar en adolescents i adults joves	
Psicosi		Dades insuficients	Dades insuficients	Dades insuficients
Trastorn alimentari de Binge			Dades insuficients. Possible benefici en base als estudis amb bupropió Evitar en pacients amb bulímia nerviosa	Dades insuficients
Glaucoma			Podria desencadenar tancament de l'angle	
Convulsions			Bupropió disminueix el llindar de convulsions	
Pancreatitis		Monitorar símptomes		Monitorar símptomes Evitar si història prèvia o episodi agut
Tractament amb opioïdes			Antagonitza l'efecte opioïde	
Dones en edat fèrtil	Embaràs	Fer servir anticonceptius i retirar orlistat en cas d'embaràs	Fer servir anticonceptius i retirar naltrexona/bupropió en cas d'embaràs	Fer servir anticonceptius i retirar liraglutida en cas d'embaràs
	Lactància	No es recomana	No es recomana	No es recomana
Edat > 65 anys		Dades disponibles limitades	Dades insuficients	Dades disponibles limitades
Alcoholisme			Evitar pel risc de convulsions amb el bupropió	
Postcirurgia bariàtrica		Dades insuficients	Dades insuficients	Dades disponibles per a la dosi 1,8-3 mg

Codi de colors: blau clar, recomanat; blau, fer servir amb precaució; gris, no recomanat.
FC: freqüència cardíaca; HTA: hipertensió arterial; PA: pressió arterial.

Es recomana iniciar el tractament amb un comprimit al dia i escalar la dosi durant quatre setmanes amb un comprimit cada setmana. La dosi màxima recomanada és de 4 comprimits al dia, 2 administrats al matí i 2 al vespre (naltrexona 32 mg / bupropió 360 mg al dia).²⁷ En pacients amb insuficiència renal moderada o greu es recomana administrar 1 comprimit cada 12 hores i en pacients amb insuficiència hepàtica, 1 comprimit al matí.²⁸ Si el pacient no ha perdut com a mínim un 5% del seu pes inicial després de 16 setmanes, cal suspendre el tractament.²⁷

El mecanisme d'acció de la combinació de naltrexona/bupropió no està del tot clar, però s'estima que ambdós principis actius actuen a dues àrees del cervell involucrades en la regulació de la ingesta, el nucli arcuat de l'hipotàlem (centre de regulació de la gana) i el circuit dopaminèrgic mesolímbic (sistema de recompensa).^{29,30}

L'evidència de l'eficàcia clínica es basa en quatre estudis de fase III on s'ha estudiat la combinació de naltrexona/bupropió, conjuntament amb canvis en l'estil de vida, en un total de 4.536 pacients amb sobrepès i obesitat, amb presència o no d'altres comorbiditats associades durant un any.³¹⁻³⁴ En general, la pèrdua de pes en comparació amb placebo va ser aproximadament del 4%. A la taula 4, es resumeixen les dades d'eficàcia d'aquests quatre estudis.

En els estudis anteriors, l'efecte advers que més freqüentment s'ha notificat han estat les nàusees, concretament en un 30% en el grup tractament respecte a un 5% en el placebo. Altres efectes adversos que també s'han notificat són: mal de cap, restrenyiment, marejos, vòmits i sequedat de boca. També s'han detectat casos d'increment de la freqüència cardíaca i la pressió arterial.²⁷ La significació clínica d'aquests efectes a nivell cardiovascular no és clara, especialment en pacients amb malaltia cardíaca o cerebrovascular, ja que els pacients amb història d'infart de miocardi o ictus, arrítmies greus o insuficiència cardíaca congestiva es van excloure dels estudis. No obstant això, es recomana prendre la pressió arterial abans d'iniciar el tractament amb bupropió/naltrexona, i també de forma periòdica posteriorment, principalment en pacients amb hipertensió controlada. L'ús d'aquest medicament està contraindicat en pacients amb hipertensió no controlada.^{27,29} Un estudi de seguretat cardiovascular en pacients adults amb sobrepès i obesos i amb factors de risc cardiovascular mostra que el bupropió/naltrexona no incrementa el risc d'esdeveniments cardiovasculars. Malgrat això, aquest estudi es va acabar abans d'hora, amb només un 64% de les dades planejades inicialment, a causa d'una publicació de dades preliminar que potencialment comprometia l'estudi.^{35,36} Aquest fet dificulta la definició del perfil de seguretat cardiovascular i caldrà esperar a tenir més informació provinent d'altres estudis similars. És important recordar que no es recomana administrar naltrexona/bupropió en tractament crònic amb opioides.

A banda d'aquests efectes, s'han de considerar els efectes adversos descrits quan cada principi actiu s'utilitza en les altres indicacions. En aquest sentit, cal tenir en compte que la naltrexona s'ha associat a increments de les aminotransferases i hepatotoxicitat, i que el bupropió causa agitació, ansietat, insomni i més rarament convulsions. A més, l'ús d'antidepressius, incloent-hi el bupropió, s'ha associat a ideacions i comportaments suïcides i a reaccions neuropsiquiàtriques greus.

LIRAGLUTIDA

Nom comercial: Saxenda®.

Laboratori: Novo Nordisk Pharma.

Acció farmacològica: anàleg al pèptid similar al glucagó (GLP-1).

Presentacions:

Saxenda® 6 mg/mL,
5 plomes precarregades 3 mL PVP: 283,05 €

Indicacions aprovades: en combinació amb una dieta baixa en calories i un augment de l'activitat física per al control de pes en pacients adults amb un IMC ≥ 30 kg/m² (obesitat) o un IMC des de ≥ 27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepès), en presència d'una comorbiditat relacionada amb el pes, com alteracions de la glucèmia, hipertensió, dislipèmia o apnea del son obstructiva.

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica).

Condicions de finançament: exclòs de l'oferta de l'SNS.

Classificació terapèutica: A10BJ, anàlegs al pèptid similar al glucagó.

Fonts consultades:

Bot PLUS 2.0. [en línia]. Consulta: 21 de febrer de 2017.
Disponible a: <http://www.portalfarma.com>

La liraglutida és un anàleg de GLP-1 que està disponible al mercat amb una dosi màxima d'1,8 mg per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) (Victoza®). Recentment, s'ha autoritzat en una nova presentació (Saxenda®) amb un dosi més alta (3 mg) com a teràpia adjuvant a una dieta baixa en calories i un increment de l'activitat física.

Els anàlegs del GLP-1 mimetitzen l'acció de les hormones incretines que es secreten al pàncrees en situacions d'hiperglucèmia postprandial i estimulen la secreció d'insulina i redueixen les concentracions de glucagó. A més, redueixen el buidat gàstric i augmenten la sensació de sacietat a través dels seus efectes centrals sobre l'hipotàlem. Tot i que el mecanisme pel qual la liraglutida disminueix el pes no és del tot clar, és possible que estigui relacionat amb una combinació entre l'acció a nivell gastrointestinal i l'acció central.³⁷

La dosi inicial de liraglutida recomanada en el tractament farmacològic del sobrepès/obesitat és de 0,6 mg/dia (subcutània). La dosi s'ha d'incrementar fins a 3 mg i es recomana titular lentament amb increments de 0,6 mg, com a mínim setmanalment, per millorar-ne la tolerància gastrointestinal. Es recomana suspendre el tractament si durant la titulació no es tolera la dosi següent durant 2 setmanes seguides, i també en el cas que no s'aconsegueixi una reducció del pes inicial $\geq 5\%$ durant les 12 primeres setmanes de tractament. Atès que la liraglutida retarda el buidament gàstric, podria reduir l'absorció d'alguns medicaments. Els pacients que prenen concomitantment secretagogs haurien de reduir-ne la dosi. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència renal < 30 mL/min.³⁸

L'eficàcia i seguretat de la liraglutida en la pèrdua de pes ha estat estudiada en 4 assaig clínics fase III en més de 5.800 pacients amb sobrepès i obesitat. El programa SCALE compta amb 3 estudis, comparatius amb placebo, en el qual la liraglutida s'ha comparat amb placebo en pacients amb comorbiditats associades i sense.^{39, 40, 41}; així com un altre estudi de 32 setmanes en pacients amb apnea del son.⁴² (Vegeu taula 5). En general, la utilització de liraglutida 3 mg, administrada subcutàniament durant un any, ha mostrat reduccions addicionals del 5% del pes corporal respecte a placebo en pacients amb un pes inicial d'entre 100-118 kg (reducció aproximada de 6 kg/any).⁴³ El període de seguiment d'un dels estudi mostra que, un cop el medicament es retira, podria no mantenir-se la pèrdua de pes, ja que va augmentar 2,6 kg en 12 setmanes respecte a 0,6 kg en què van continuar amb el tractament.^{40, 43}

Pel que fa a la seguretat, liraglutida en general va ser ben tolerada. Els efectes adversos més freqüents van estar relacionats fonamentalment amb el sistema gastrointestinal com nàusees, diarrea, vòmits, disminució de la gana i dispèpsia, però també es van notificar hipoglucèmies i cefalees.^{w38} S'han notificat també casos de pancreatitis aguda, colelitiasi, increment de la freqüència cardíaca i deshidratació.⁴³

Selecció del tractament

A dia d'avui, cap dels tractaments disponibles ha demostrat els beneficis d'aprimar amb resultats en salut. Tampoc es disposa d'estudis que hagin comparat directament els tractaments disponibles entre ells; no obstant això, una revisió sistemàtica suggereix que entre els tractaments disponibles actualment al mercat, el tractament amb la liraglutida 3 mg durant un any s'associa amb una reducció d'almenys un 5% del pes inicial.⁴⁴

Atès que no hi ha dades robustes per establir la superioritat d'un medicament respecte als altres, es recomana individualitzar la decisió del tractament en base a les característiques i comorbiditats associades del pacient (vegeu taula 6).

Noves línies de recerca

Tenint en compte la magnitud del problema de l'obesitat en el primer món, aquesta és un àrea terapèutica àmpliament estudiada. Actualment, una de les línies d'investigació és la dels pèptids, com la leptina, el pèptid YY o l'oxintomodulina que teòricament podrien contribuir a reduir el pes a través de la reducció de la ingesta o de l'increment de la despesa calòrica. Tot i que els estudis de les fases inicials d'aquestes molècules han mostrat resultats preliminars positius, la clau del seu èxit dependrà, en bona part, dels potencials problemes de seguretat que es puguin presentar.¹⁸

Conclusions

L'obesitat és actualment un problema de gran magnitud en el primer món i amb un important impacte sobre la salut de les persones. L'estratègia del maneig i la prevenció de l'obesitat és multifactorial. Es recomana iniciar el tractament amb teràpies no farmacològiques que inclouen educació i canvis nutricionals (principalment, restricció de la ingesta calòrica), canvis d'hàbits i increment de l'exercici físic, i es reserva la cirurgia bariàtrica per a grans obesos (IMC > 35-40) quan han fracassat altres intervencions.

El tractament farmacològic s'ha de valorar només en aquelles situacions en les quals el pacient no pot aconseguir la pèrdua de pes desitjable amb canvis d'hàbits, d'activitat física i dieta. La història de l'ús de medicaments (i, fins i tot, de teràpies alternatives) per a la pèrdua de pes ha estat plena de problemes de seguretat que han comportat la retirada de molt d'ells. Actualment, disposem de tres medicaments (orlistat, bupropió/naltrexona i liraglutida) per al tractament del sobrepès/obesitat. No obstant això, aquests han mostrat reduccions de pes modestes respecte a placebo, no s'han comparat entre ells i, de moment, no disposen de dades que mostrin un impacte positiu sobre les complicacions de l'obesitat.

Tot i la incorporació de noves opcions terapèutiques per al tractament del sobrepès/obesitat, de moment no hi ha evidència suficient per establir la seva eficàcia i seguretat a llarg termini, i el balanç benefici-risc net d'aquests medicaments continua sense ser del tot clar. A més, hi ha dubtes raonables sobre si la pèrdua de pes induïda és tangible i sostenible en el temps. Per tant, la utilitat real d'aquests medicaments encara està limitada per una eficàcia modesta, uns efectes adversos potencialment greus i una recuperació del pes quan s'atura el tractament. En aquest sentit, sembla raonable valorar la retirada d'aquests medicaments si no s'aconsegueix com a mínim una reducció del pes del 5% i d'aquesta manera minimitzar, en casos en els quals hi ha poques perspectives de benefici a llarg termini, el risc d'efectes adversos i el cost del tractament (no finançat per l'SNS).

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 115. Management of obesity A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010 [Internet]. [Consulta: 2 de febrer de 2017]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/115/>
2. Guía de actuación en situaciones de sobrepeso. Consejería de Sanidad y Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. 2009. [Internet]. [Consulta: 13 de febrer de 2017]. Disponible a: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DGuía+sobrepeso+julio+09.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=>
3. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/311805/2014. [Internet]. [Consulta: 2 de febrer de 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209942.pdf
4. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(3):254–66. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
5. Komaroff AL, Turbaugh P, Bäckhed F, Liou A, Ridaura V, Perry R et al. The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. *JAMA*. 2017;444(7122):1027–31.
6. Enquesta de salut de Catalunya. Comportaments relacionats amb la salut, l'estat de salut i l'ús de serveis sanitaris a Catalunya. Informe dels principals resultats 2015. [Internet]. 2015. [Consulta: 1 de febrer de 2017]. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/conten/home/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca_2015.pdf
7. Pla de salut de Catalunya 2016-2020. [Internet]. [Consulta: 1 de febrer de 2017]. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/conten/home/el_departament/Pla_salut/pla_salut_2016_2020/Documents/Pla_salut_Catalunya_2016_2020.pdf
8. Rao G. Office-based strategies for the management of obesity. *Am Fam Physician* [Internet]. 2010;81(12):1449–55. Disponible a: <http://ezproxy.staffs.ac.uk/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=2010684426&site=ehost-live>
9. Welsh Medicines Resource Center. Prescribing for obesity. *WeMeReC Bulletin*. June 2007. [Internet]. [Consulta: 2 de febrer de 2017]. Disponible a: <https://www.prescriber.org.uk/2008/05/merec-bulletin-drug-management-of-obesity/>
10. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342–62.
11. Anònim. Diet, Drugs, and Surgery for Weight Loss. *Med Lett*. 2015;57:21–8.
12. Lindstrom S, Gibler A. Obesity and Related Sequelae: Are Medications the Answer? *The Oregon State Drug Review*. nov 2015. [Internet]. [Consulta: 2 de febrer de 2017]. Disponible a: <http://pharmacy.oregonstate.edu/drug-policy/newsletter>
13. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2014;5(3):135–48. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3992824&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med* [Internet]. *BMC Medicine*; 2016;14(1):10. Disponible a: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0553-2%5Cnhttp://www.biomedcentral.com/1741-7015/14/10>
15. Montané Esteve E. Fàrmacs per al tractament de l'obesitat. *BIT*. 2007;19(1).
16. Nota informativa de la AEMPS sobre rimonabant (Acomplia®) – Actualizada. [Internet]. [Consulta: 13 de febrer de 2017]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2008-18.htm
17. Nota informativa de la AEMPS sobre sibutramina (Reductil®) – Actualizada. [Internet]. [Consulta: 13 de febrer de 2017]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.htm
18. Obesity in adults: Drug therapy - UpToDate [Internet]. [Consulta: 3 de febrer de 2017]. Disponible a: https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?source=search_result&search=drugs%20obesity&selectedTitle=1-150
19. Pucci A, Finer N. New Medications for Treatment of Obesity: Metabolic and Cardiovascular Effects. *Can J Cardiol* [Internet]. Canadian Cardiovascular Society; 2015;31(2):142–52. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.010>
20. CHMP. Fitxa tècnica Xenical. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris [Internet]. [Consulta: 8 de febrer de 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf
21. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2000 Mar [Consulta: 8 de febrer de 2017];20(3):270–9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10730683>
22. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005 Apr 5 [Consulta: 8 de febrer de 2017];142(7):532–46. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809465>
23. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* [Internet]. 2000 Feb [Consulta: 8 de febrer de 2017];9(2):160–7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10693734>
24. Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2011 May [Consulta: 8 de febrer de 2017];13(5):385–93. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1326.2010.01346.x>
25. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 4 [Consulta: 8 de febrer de 2017];155(7):434–47. Disponible a: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00006>
26. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Saunders V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2014 May 14 [Consulta: 8 de febrer de 2017];348(may14 6):g2646–g2646. Disponible a: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g2646>
27. Fitxa Tècnica Mysimba. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. [Internet]. [Consulta: 8 de febrer de 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf
28. Contrave—a combination of bupropion and naltrexone for weight loss. *Med Lett Drugs Ther* [Internet]. 2014 Nov 10 [Consulta: 10 de febrer de 2017];56(1455):112–4. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372849>
29. Naltrexone and bupropion for weight management in adults. London Medicines Evaluation Network Review . NHS. 2015 [Internet]. 2015. Disponible a: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/06/LMEN_Bupropion_Naltrexone_Obesity_June15_FINAL.pdf
30. Naltrexone and bupropion (Mysimba) for obesity. The East England Priorities Advisory Committee. NHS. 2016 [Internet]. 2016 [Consulta: 8 de febrer de 2017]. Disponible a: http://www.gprefdefordshire.nhs.uk/media/144512/advguid_naltrexonebupropionforobesity_bulletin230.pdf
31. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Aug 21 [Consulta: 9 de febrer de 2017];376(9741):595–605. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610608884>
32. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* (Silver Spring) [Internet]. 2011 Jan 17 [Consulta: 9 de febrer de 2017];19(1):110–20. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2010.147>
33. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* [Internet]. 2013 May [Consulta: 9 de febrer de 2017];21(5):935–43. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408728>
34. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Dec 1 [Consulta: 9 de febrer de 2017];36(12):4022–9. Disponible a: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc13-0234>
35. Sharfstein JM, Psaty BM. Evaluation of the Cardiovascular Risk of Naltrexone-Bupropion: A Study Interrupted. *Jama*. 2016;315(10):984–6.
36. Nissen SE, Wolksi KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *Jama* [Internet]. 2016;315(10):990–1004. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26954408>
37. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2015 Oct [Consulta: 14 de febrer de 2017];35(10):926–34. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497479>
38. Liraglutide (Saxenda®) for Weight Loss. *JAMA* [Internet]. 2016 Mar 15 [Consulta: 9 de febrer de 2017];315(11):1161. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978212>
39. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 18 [Consulta: 14 de febrer de 2017];314(7):687. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284720>
40. Pi-Sunyer X, SCALE Obesity and Prediabetes Investigators. Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct 29 [Consulta: 14 de febrer de 2017];373(18):1779–82. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510028>
41. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes* [Internet]. 2013 Nov 1 [Consulta: 24 de novembre de 2016];37(11):1443–51. Disponible a: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ijo.2013.120>
42. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes* [Internet]. 2016 Aug 23 [Consulta: 14 de febrer de 2017];40(8):1310–9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27005405>
43. liraglutide (Saxenda®) and obesit. Still no satisfactory weight loss drugs. *Prescrire Int* [Internet]. 2016 Jan [Consulta: 9 de febrer de 2017];25(167):5–8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26942248>
44. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2016 Jun 14 [Consulta: 21 de febrer de 2017];315(22):2424–34. Disponible a: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.7602>
45. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurlley DL, Jastreboff AM. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for comprehensive Medical Care of Patients with Obesity. Executive Summary W. *Endocr Pract*. 2016; DOI: 10.4158/EP161365.GL
46. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term Drug Treatment for Obesity. *JAMA* [Internet]. 2014 Jan 1 [Consulta: 14 de febrer de 2017];311(1):74. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24231879>

A un clic...

Seguretat en l'ús de medicaments

- Riscos associats a l'ús d'antidepressius en joves. Seguretat en l'ús dels medicaments en la pràctica clínica. Pla d'informació i detecció de problemes de seguretat clínica en recepta electrònica. CatSalut i FICF.
- Riscos associats a l'abús d'opioides. Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.
-

Formació

- La pràctica clínica diària i l'ús racional dels medicaments. El programa ofereix temes sobre actualització farmacoterapèutica de les malalties prevalents en atenció primària, ús racional del medicament orientat a la cronicitat i seguretat en l'ús dels medicaments.

Informació per a pacients

- Tinc dolor, com puc alleugerir-lo? Canal Medicaments i Farmàcia.
- El tractament de la insuficiència cardíaca amb medicaments. Canal Medicaments i Farmàcia.

Data de redacció: **Febrer 2017**

En el proper número: **Medicaments orfes i malalties minoritàries: regulació, èxits, iniciatives i controvèrsies**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrideojos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Roser Martínez

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

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

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

