

Revisión rápida de la farmacología del sobrepeso y la obesidad

Diego Yahir Arriaga Izabal,¹ Adrian Canizalez-Roman²

Rapid review of the pharmacology of overweight and obesity

Recibido: 25 de agosto de 2023

Aceptado: 7 de diciembre de 2023

Resumen

En el último siglo, el aumento significativo de la prevalencia internacional de la obesidad y el sobrepeso ha sido de gran preocupación por sus implicaciones en distintas comorbilidades y su enorme costo económico. La intervención integral en el manejo de la pérdida de peso conlleva cambios importantes en el estilo de vida y en ocasiones, el empleo farmacológico. El objetivo del presente trabajo es exponer una revisión actualizada de la farmacología en la obesidad y el sobrepeso. Se realizó una búsqueda de los términos “farmacoterapia”, “obesidad”, “sobrepeso” y “manejo farmacológico” y sus equivalencias en inglés en PubMed y Google Académico durante las primeras semanas de marzo de 2023. En conclusión, el mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos ha facilitado en el desarrollo de nuevos fármacos con menores efectos adversos y más efectivos; así mismo, la farmacoterapia es solo un coadyuvante en el abordaje multidisciplinario con el propósito de mejorar la adherencia al tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Obesidad, sobrepeso, farmacología

Abstract

In the last century, the significant increase in the international prevalence of obesity and overweight has been of great concern in the world today due to its implications for different comorbidities and its enormous economic cost. Comprehensive intervention in the management of weight loss entails important changes in lifestyle and sometimes, pharmacological use. The objective of this paper is to present an updated review of the pharmacology of obesity and overweight. A search was made with the keywords “pharmacotherapy”, “obesity”, “overweight” and “pharmacological management” and their equivalences in English in PubMed and Google Scholar during the first weeks of March 2023. In conclusion, the better understanding of the pathophysiological mechanisms has facilitated the development of new drugs with fewer and more effective adverse effects, likewise, pharmacotherapy is only an adjuvant. in the multidisciplinary approach with the purpose of improving adherence to treatment.

KEY WORDS

Obesity, overweight, pharmacology

¹Universidad Autónoma de Sinaloa, México. diego_arriza@outlook.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0929-6384>. Búsqueda, recolección y análisis de información, y redacción del manuscrito.

²Universidad Autónoma de Sinaloa, México. canizalez@uas.edu.mx. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8605-0639>. Supervisión del trabajo

Introducción

El sobrepeso y la obesidad se han vuelto las pandemias del nuevo siglo por su rápido aumento en su prevalencia, aunado a sus catastróficos efectos en la salud y a sus asociaciones con otras comorbilidades. Su manejo inicial se caracteriza por cambios cruciales en el estilo de vida, tales como una dieta balanceada, actividad física y terapia conductual. Sin embargo, en consecuencia a la transformación drástica, el organismo lo contrarresta con respuestas adaptativas que hacen que esta nueva forma de vida sea difícil de mantener y resulte en un abandono al tratamiento. Por tal razón, la farmacoterapia contra la obesidad se ha vuelto una estrategia para compensar estos cambios adaptativos e incrementar la adherencia a las intervenciones al estilo de vida. En virtud de todo lo anterior, el objetivo del trabajo es presentar una revisión del tratamiento farmacológico actual del sobrepeso y la obesidad.

Metodología

Se realizó una búsqueda de los términos “farmacoterapia”, “obesidad”, “sobrepeso” y “manejo farmacológico” y sus equivalencias en inglés en PubMed y Google Académico durante las primeras semanas de marzo de 2023. Se priorizó los artículos de revisión y guía de tratamiento más recientes y se excluyó a los trabajos que no fueran accesibles.

Desarrollo

Definición y aspectos de la farmacoterapia en el manejo de la obesidad y sobrepeso

El sobrepeso y la obesidad son enfermedades crónicas, heterogéneas y complejas que se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública a nivel internacional, por su preocupante carga económica y su relación directa con otras patologías.^{1,2} En 2019, se estima que alrededor de dos mil millones de personas padecen de sobrepeso y 650 millones de obesidad; en términos de comparación, la prevalencia de la obesidad aumentó drásticamente entre 1980 y 2019 fue de 3.2 % a 12.2 % en hombres y de 6 % a 15.7 % en mujeres.³ Los estudios epidemiológicos las clasifican de acuerdo con el Índice de Masa Corporal (IMC—el cociente entre el peso, en kilogramos, entre el cuadrado de la estatura, en metros): sobrepeso de 25 a 29.9 kg/m², Obesidad Grado I de 30 a 34.9 kg/m², Obesidad Grado II de 35 a 39.9 kg/m² y Obesidad Grado III > 40 kg/m².⁴ El manejo de la obesidad y sobrepeso, así como su naturaleza multifactorial, implica una intervención holística y correcta. De forma imparcial, las guías de tratamiento promueven la dieta, actividad física y modificaciones conductuales como las piedras angulares en su manejo.^{2,5,6} No obstante, estos cambios al estilo de vida al ser aplicados solos tienen un valor limitado debido a que la disminución en la ingesta calórica y un aumento en el gasto de energía son contrarrestados por las respuestas adaptativas del organismo, no solo al aumentar el apetito sino también por un enlentecimiento de la tasa metabólica, provocando un estilo de vida difícil de mantener para el paciente.⁶ Por lo anterior, la necesidad de la farmacoterapia efectiva y segura que regule estos cambios adaptativos se ha vuelto una urgencia. De acuerdo con las directrices para el manejo del sobrepeso y obesidad en adultos de 2013 del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón/Sociedad de la Obesidad y las pautas para la práctica clínica en el manejo farmacológico de la obesidad de 2015 de la Sociedad de Endocrinología, la farmacoterapia para la obesidad puede ser considerada en pacientes con obesi-

dad grado I o superior; o en aquellos con un IMC de 27 kg/m² o mayor con comorbilidades relacionadas con el peso, como hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2 o apnea obstructiva del sueño.^{7,8} Además, la Sociedad de Endocrinología hace hincapié que la suspensión y cambio del tratamiento se debe realizar en aquellos pacientes que no decrezcan tan siquiera 5 % de su peso a las 12 semanas.⁸ Actualmente, hay formulaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) para el tratamiento de la obesidad: fentermina, orlistat, naltrexona-bupropion de liberación sostenida, fentermina-topiramato de liberación prolongada, liraglutida, semaglutida y setmelatonida;⁹ mientras que en México

en 2023 la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) solamente ha aprobado el orlistat, fentermina y la liraglutida. La escasa cantidad de fármacos disponibles se debe a los rigurosos criterios establecidos por la FDA.

Primero, la droga debe ser capaz de inducir una pérdida de peso estadísticamente significativa en comparación con el placebo mayor de 5 % en un año o que más del 35 % de los pacientes puedan lograr una pérdida >5 % (que debe ser de por lo menos el doble de lo inducido por el placebo). Además, se requiere con el medicamento muestre evidencia del mejoramiento de los biomarcadores metabólicos; incluyendo la presión arterial, niveles lipídicos y el control de la glucemia.¹ También deben tener una menor cantidad de efectos indeseables posibles y en caso en que la reacción adversa supere al beneficio deberán ser retirados del mercado, como es el caso de la lorcaserina, un agonista de los receptores de histamina que fue prohibido por la FDA en 2020 por su asociación como cancerígeno.¹⁰ Los fármacos tienen dos enfoques primordiales: 1) modificar el metabolismo de los macronutrientes; y 2) realizar su acción a nivel del sistema nervioso central (SNC) con el objetivo de modular los procesos neuroendocrinos de la regulación del apetito y la saciedad.¹¹ En la Tabla 1 se presenta un resumen de los factores más importantes de cada fármaco.

Fentermina

Su uso fue aprobado por la FDA en 1959 y desde entonces ha sido el fármaco más comúnmente utilizado en EE.UU. y otros países.¹ Es un agonista adrenérgico que es capaz de suprimir el apetito e incrementar el gasto energético basal, además de liberar insignificantes dosis de dopaminas, comparada con otras anfetaminas, y, por lo tanto, un menor potencial de abuso.¹² A pesar de que su mecanismo de acción no se ha determinado, el modelo propuesto para la pérdida de peso ha sido por la liberación de catecolaminas en el hipotálamo, reduciendo el apetito y el consumo de alimentos.¹ La monoterapia de fentermina

Tabla 1

Resumen de fármacos para el manejo de la obesidad

Medicamento	Mecanismo de Acción	Administración	PPPC	Efectos Adversos más comunes	Contraindicaciones
Fentermina	Amina simpaticomimética	15 mg o 37.5 mg VO diario; 8 mg VO 2-3 al día; se va incrementando la dosis hasta las 37.5 mg	> 6%	Aumento en la FC, mareo, xerostomía, constipación	Enfermedades cardiovasculares, hipertensión descontrolada, hipertiroidismo
Orlistat	Inhibidor de la lipasa pancreática y gástrica	60 o 120 mg VO 3 veces al día	> 7%	Flatulencias con deposiciones, manchas de grasa y urgencia fecal	embarazadas, con colestasis o con síndromes crónicos de malabsorción
Fentermina/topiramato de liberación prolongada	Combinación de amina simpaticomimética y, anorexígeno	3.75/23 mg, 7.5/46 mg, 11.25/69 mg y 15/92 mg VO; la dosis irá aumentando conforme a la efectividad	15/92 mg, 10.5% 7.5/46 mg, 9.3%	Parestesias, xerostomía constipación	Glaucoma, hipertiroidismo o uso de iMAO en los 14 días recientes
Naltrexona-bupropion de liberación sostenida	Combinación de antagonista de opioides e inhibidor de la recaptura de dopamina y noradrenalina	8/90 mg. Aumento de dosis paulatino hasta máximo de 2 tabletas dobles al día VO	> 6%	Náusea, vómito, constipación y diarrea	Antecedentes de convulsiones, hipertensión descontrolada, uso de iMAO en los últimos 14 días
Liraglutida	Agonista de receptor GLP1	Iniciar con 0.6 mg subcutáneo una vez al día por 7 días hasta aumento de dosis máxima de 3 mg	> 8%	Náusea, diarrea, constipación y vómito	Antecedentes de MEN2, embarazada y lactantes
Semaglutida	Agonista de receptor GLP1	2.4 mg vía subcutánea una vez a la semana	> 14%	Náusea, vómito, constipación y diarrea	Alto riesgo de pancreatitis, insuficiencia renal severa o EII grave
Setmelatonida	Agonista del receptor MCR4	>12 años, 1 mg por 2 semanas aumentando hasta 3 mg <12 años, 0.5 mg por 2 semanas incrementando hasta 2.5 mg	En deficiencia de POMC, 25.4% En deficiencia de RL, 12.5%	Hiperpigmentación de la piel, reacciones locales, náusea	Ninguna reportada

*GLP1: péptido similar al glucagón; MCR4: receptor melanocortinas tipo 4; VO: Vía oral; PPPC: Pérdida de peso corporal promedio; POMC: Proopiomelanocortina; RL: Receptor de Leptina; FC: Frecuencia cardíaca; iMAO: inhibidor de la monoamino oxidasa; MEN-2: neoplasia endocrina múltiple; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

Fuente: Elaboración propia con base en revisiones previas.^{1,2,6,9,13}

está indicada para solo 90 días debido a la ausencia de ensayos clínicos sobre su uso prolongado.⁶ Las presentaciones aprobadas por la FDA son las de 8, 15, 30 y 37.5 mg. La dosis recomendada de fentermina es entre 15-37.5 mg vía oral una vez al día, 1-2 horas antes del desayuno y no debe ser prescrita más tarde en la noche debido al riesgo de insomnio. En el caso de la formulación de 8 mg, es vía oral dos a tres veces diario al menos treinta minutos antes de las comidas por su efecto a corto plazo. El ajuste de la dosis se debe individualizar a cada paciente con el objetivo de tener una respuesta con la mínima dosis efectiva.¹ Se ha reportado su efectividad en una disminución promedio del peso del 6 %.⁶ Sus efectos adversos más comunes son: aumento de la frecuencia cardíaca y/o de la presión arterial, mareo, insomnio, irritabilidad y xerostomía.⁸ Además, está actualmente contraindicada en enfermedades cardiovasculares, hipertensión descontrolada, historia de abuso de drogas, hipertiroidismo, glaucoma, embarazo y estados de agitación.¹

Orlistat

Fue el primer medicamento aprobado por la FDA para el uso prolongado para el manejo de la obesidad, incluido la pérdida de peso y el mantenimiento de este, en 1999. Es un inhibidor de las lipasas gástricas y pancreáticas y, por lo tanto, decrementa la absorción de grasa del tubo digestivo hasta en 30 %. Así mismo, también promueve la disminución de la glucemia y mejora la sensibilidad a la insulina.^{1,6} La dosis recomendada es de una cápsula vía oral de 120 mg o 60 mg tres veces al día acompañada de cada comida balanceada donde aproximadamente 30 % de las calorías sean de las grasas. Además, se recomienda el consumo de un multivitamínico mientras se esté en tratamiento con Orlistat ya que este reduce la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K).⁶ Por otro lado, su efectividad promedio en la pérdida de peso es de aproximadamente mayor a 7 %.¹³ A pesar de sus beneficios, no es frecuentemente utilizado debido a sus efectos adversos más comúnmente documentados: flatulencias con deposiciones (40.1 %), manchas de grasa (32.7 %), urgencia fecal (29.7 %), heces aceitosas (19.8 %), incontinencia fecal (11.8 %) e hiperdefecación (11.1 %).² Orlistat no debe ser usado por pacientes que estén embarazadas, con colestasis o con síndromes crónicos de malabsorción. Además, se ha reportado que disminuye la absorción de medicamentos como la levotiroxina, warfarina y amiodarona.⁶

Fentermina/topiramato de liberación prolongada

La combinación de estos fármacos fue aprobada por la FDA en 2012 para el manejo crónico del peso.¹ El motivo propuesto para su uso concomitante es ya que la regulación del apetito involucra muchas vías, el abordar diferentes mecanismos de manera simultánea puede tener un efecto sinérgico en la disminución del peso. Así como también que el manejar menor dosis de cada fármaco disminuye los efectos adversos.⁶ El topiramato es un fármaco utilizado previamente como anticonvulsivo y en la profilaxis de la migraña; a pesar de que su mecanismo anorexígeno no se ha determinado completamente,² se ha propuesto como un inhibidor de los canales de sodio dependientes de voltaje, receptores de glutamato y potenciador de la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA).¹⁴ Existen cuatro presentaciones disponibles: 3.75/23 mg, 7.5/46 mg, 11.25/69 mg y 15/92 mg. La medicación debe ser tomada una vez al día en la mañana con o sin comida; en el caso de que la medicación no consiga disminuir el 3 % del peso corporal en 12 semanas, se debe escalar a la siguiente dosis o ser cambiada por otro fármaco.⁶ Se ha documentado que su eficacia en el manejo del peso cambia dependiendo de la dosis; la de 15/92 mg, 10.5 % de pérdida de peso, y la de 7.5/46 mg con

9.3 %.⁶ Los efectos adversos más usualmente observados fueron las parestesias (21 %), xerostomía (21 %), constipación (17 %), disgeusia (10 %), insomnio (10 %) y mareo (10 %).² La combinación no debe ser utilizada en pacientes con glaucoma, historia de hipertiroidismo y uso reciente de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), además es una medicación estrictamente controlada en los primeros tres meses de embarazo por su posible teratogenicidad.¹⁵

Naltrexona-bupropion de liberación sostenida

La formulación combinada de estos dos medicamentos fue aprobada por la FDA en 2014.⁹ El bupropion es un inhibidor de la recaptura de la dopamina y norepinefrina. Así mismo, también estimula las neuronas hipotalámicas de proopiomelanocortina hipotalámica (POMC), liberando la hormona estimuladora de alfa-melanocitos (alfa-MSH), resultando en una cascada de efectos que provocan un decremento de la ingesta energética y un aumento en el gasto. El organismo en respuesta, las neuronas de la POMC también liberan beta-endorfinas que al ser agonistas de los receptores opioides, en retroalimentación negativa inhiben la excreción de alfa-MSH.¹⁵ Por lo tanto, al combinarse con la naltrexona, un antagonista de los receptores opioides, se evita la inhibición de la POMC, aumentando el efecto sinérgico anorexígeno.² En monoterapia, estas dos drogas también ha sido indicadas en el tratamiento de la dependencia de nicotina (bupropion) y alcohol (naltrexona).¹ La formulación actualmente disponible es de 8 mg de naltrexona de liberación sostenida y 90 mg de bupropion;⁶ la dosis tiene que ir aumentando a través de un periodo de 4 semanas hasta un total de dos tabletas dobles al día: una tableta diaria en la mañana durante la semana 1; una tableta doble al día durante la semana 2; dos tabletas en la mañana y una tableta en la tarde durante la semana 3; y finalmente dos tabletas dos veces al día a través de la semana 4.¹ El efecto esperado en la pérdida de peso promedio es de mayor del 6 %.¹³ Los efectos indeseables frecuentemente reportados fueron náusea (42.3 %), vómito (18.3 %), constipación (17.7 %), diarrea (15.6 %), cefalea (13.8 %), mareo (11.7 %) e insomnio (11.1 %).² Por otro lado, está contraindicado en embarazadas y lactantes, pacientes con antecedentes de convulsiones, hipertensión arterial descontrolada o en tratamiento con IMAO y se debe tener precaución en fármacos que también sean metabolizados por el CYP2D6 (p. ej. Fenitoína o tamoxifeno) al interactuar con el bupropion.

Liraglutida

La liraglutida de 3 mg fue el segundo fármaco para el manejo del peso de uso prolongado por la FDA en 2014 en adultos.⁶ Es un análogo del péptido similar al glucagón (GLP-1), familia de las incretinas, que por sus propiedades para la liberación postprandial de insulina e inhibición de la secreción de glucagón se ha utilizado anteriormente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en dosis de hasta 1.8 mg por vía subcutánea.^{2,6} Por otro lado, su implementación en la farmacoterapia contra la obesidad se debe por su acción anorexígena, actuando sobre la POMC e inhibiendo a la vez las neuronas orexígenas (Neuropéptido Y); así como también una disminución en el vaciamiento gástrico, incrementando la sensación de plenitud.⁹ La administración del medicamento es por vía subcutánea una vez al día; primeramente, se inicia la terapia con una dosis base de 0.6 mg diarios por una semana y cada semana se irá aumentando la dosis por 0.6 mg hasta llegar a la dosis de 3 mg diarios.¹ Su efectividad en la pérdida de peso en la mayoría de pacientes es mayor a 8 %.¹³ Los efectos adversos mayormente documentados fueron náusea (40.2 %), diarrea (20.9 %), constipación (20 %) y vómito (16.3 %).² Por otra parte, su uso no se recomienda en pacientes

con neoplasia endocrina múltiple (MEN-2), enfermedad renal o hepática avanzada, en embarazada y lactantes.⁹

Semaglutida

El uso terapéutico en el manejo del peso crónico de la semaglutida de 2.4 mg fue aprobado en 2021 por la FDA.¹⁰ Al igual que la liraglutida, es un análogo agonista del GLP-1, que por sus propiedades incretínicas también se ha utilizado en el tratamiento exclusivo de la diabetes mellitus tipo 2 en su presentación de 1 mg; y que además, tiene la particularidad que tiene una vida media de una semana debido a un ligero cambio conformacional en su estructura le permite asociarse con la albúmina y escapar de la degradación súbita por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV).⁹ La semaglutida se administra 2.4 mg vía subcutánea una vez a la semana.¹³ A diferencia de la liraglutida, su efecto esperado en la disminución de peso es más significativo, mayor al 14 % del peso corporal.¹³ Sus efectos secundarios son similares a los de liraglutida, pero tienen mayor repercusión en el aparato gastrointestinal (vómitos, náusea, diarrea y estreñimiento) de carácter transitorio.⁹ El fármaco está contraindicado en pacientes con alto riesgo de pancreatitis, insuficiencia renal severa, pacientes con diabetes y retinopatía que estén utilizando insulina y aquellos que tengan enfermedad inflamatoria intestinal grave.¹³

Setmelatonida

La setmelatonida es un fármaco huérfano que fue aprobada en 2020 para el manejo de patologías raras que causen obesidad, como la deficiencia de POMC o de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1 (PCSK1) o de receptores de leptina confirmadas en personas mayores de 6 años.¹⁵ Es un agonista del receptor melanocortinas tipo 4 (MCR4), actuando similar al neuropéptido alfa-MSH aumentando la saciedad y el gasto energético mediante la termogénesis.^{15,16} La administración depende de la edad del paciente; en mayores de 12 años se comienza con 1 mg por día vía subcutánea durante dos semanas, teniendo la posibilidad de incrementar hasta 3 mg de manera paulatina; mientras que en menores de 12 años se inicia con 0.5 mg diarios escalando progresivamente hasta 2.5 mg.⁹ Los ensayos clínicos de su eficacia en la pérdida de peso son escasos y dependen de la patología de la muestra estudiada. En aquellos casos con deficiencia de POMC, la pérdida promedio en un año fue del 25.4 % del peso corporal; mientras que, en los pacientes con deficiencia de receptor de leptina, la pérdida fue de 12.5 %.⁹ Por otro lado, se ha documentado que las reacciones adversas más comunes son la hiperpigmentación de la piel (51 %) debido a la hiperestimulación de la melanina, reacciones locales (39 %), náuseas (33 %), cefaleas (29 %) y cerca de 10 % de los pacientes masculinos refieren haber padecido erecciones prolongadas menores de 4 horas.⁹

Visión a futuro

En comparación con las décadas anteriores, existen ahora múltiples medicamentos disponibles para el tratamiento farmacológico de la obesidad y el sobrepeso debido a la mejor comprensión de los mecanismos involucrados en la fisiopatología de estas enfermedades. Hasta la elaboración de este trabajo de revisión, existen en proceso de aprobación distintos fármacos con resultados prometedores y que tienen diferentes lugar de acción; en sistema nervioso central (tesofensina), tejido adiposo (leptina), aparato gastrointestinal (análogos de

GLP1 como tirzepatida) y páncreas (análogos de amilina).⁹ Por otro lado, un enfoque farmacoterapéutico precoz, pero con grandes ambiciones, es la terapia personalizada con la farmacogenética. La heterogeneidad biológica se traduce a una heterogeneidad clínica, y, por ende, en una indescriptible cantidad de fenotipos de la obesidad y variaciones en la respuesta del tratamiento.¹ En investigaciones previas de otros fármacos, se ha observado un efecto terapéutico diferente entre personas con una variación genética diferente a otras como en el caso de la isoniazida.¹⁷ En última instancia, la identificación temprana del fenotipo tiene el potencial de resultar en un aumento significativo en la respuesta al tratamiento al tener la posibilidad de decidir cuál es el mejor medicamento para cada paciente.

Conclusión

La obesidad y el sobrepeso son patologías que requieren una intervención multidimensional que implique principalmente un cambio conductual y en el estilo de vida. Como adyuvante en la adherencia al tratamiento, y no como enfoque de primera línea, existe la farmacoterapia. En la última década ha habido un incremento notable en los medicamentos aprobados por la FDA para el manejo del peso y todavía restan muchos en fase de ser permitidos con el potencial de ofrecer una posibilidad más segura y eficaz. En el futuro, la decisión de cuál medicamento utilizar entre la amplia variedad de opciones se elegirá con base en los riesgos y beneficios de cada uno influenciado en mayor o menor medida por los aspectos farmacogenéticos de cada individuo.

Financiamiento

No hay financiamiento.

Conflictos de intereses

No hay conflicto de intereses.

Referencias

1. Srivastava G, Apovian CM. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 12-24.
2. Ferreira-Hermosillo A, Salame-Khoury L, Cuenca-Abruch D. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018; 56: 395-409.
3. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism.* 2022; 133: 155217.
4. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://bit.ly/3JJBor9>
5. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020; 192: E875-91.
6. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* 2018; 102: 135-48.

7. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*. 2014; 129: S102-38.
8. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100: 342-62.
9. Rubio Herrera MA. Nuevas aproximaciones farmacológicas al tratamiento de la obesidad. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2022; XVI: 179-94.
10. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022; 21: 201-23.
11. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: current status and future prospects. *Eur J Intern Med*. 2015; 26: 89-94.
12. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, Haggard M, Souter S, Mitchell CL, et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38: 292-8.
13. Le Roux CW. ASOI Adult Obesity Clinical Practice Guideline adaptation. Association for the Study of Obesity Ireland. 2022
14. Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014; 56: 465-72.
15. Kosmalski M, Deska K, Bąk B, Różycka-Kosmalska M, Pietras T. Pharmacological Support for the Treatment of Obesity-Present and Future. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11: 433.
16. Ryan DH. Next Generation Antiobesity Medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrumab: What do They Mean for Clinical Practice? *J Obes Metab Syndr*. 2021; 30: 196-208.
17. Khan S, Mandal RK, Elsbali AM, Dar SA, Jawed A, Wahid M, et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Bioscience Reports*. 2019; 39: BSR20180845.