



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, OD
UNIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA**

***EFFECTO DE LA COMBINACIÓN DE ORLISTAT Y L-CARNITINA EN LA CALIDAD DE VIDA
(SF-36) EN PACIENTES CON SOBREPESO.***

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA**

P R E S E N T A

MIGUEL YAEL CARMONA CASTILLO

TUTOR DE TESIS:

DR. SANTIAGO CAMACHO

COTUTORES:

DRA. MARÍA FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Santiago Camacho
Coordinador de Investigación
Servicio de Gastroenterología
Hospital General de México.
Tutor de Tesis

Dra. María Fátima Higuera de la Tijera
Jefe del Servicio de Gastroenterología y Titular del Curso de Especialización
Hospital General de México.
Co-tutor de Tesis

DEDICATORIA

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo de muchas personas a mi alrededor. A mi tutor, el Dr. Santiago Camacho, por su paciencia y constancia hacia este proyecto. Sus consejos siempre útiles, con ideas para escribir lo que hoy se ha logrado. Gracias a sus aportes profesionales y de investigación que lo caracterizan; así mismo gracias por las palabras de aliento y la orientación brindada a mi persona.

A mis papás, que han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes con el paso del tiempo han estado presentes durante todas estas horas de estudio y sacrificio, así como su apoyo moral para la realización de este trabajo. Siendo siempre mis guías de vida y ejemplo para seguir adelante logrando metas y superándome día con día. Orgulloso de ustedes por ser quienes son y por creer en mi.

A mi esposa, quien se ha vuelto motivación para todo lo que he logrado, quien día con día ha visto por mi, y quien con su presencia y apoyo me ha dado la fuerza para seguir adelante y buscar más de lo que ya se ha obtenido; gracias por estar a mi lado.

A mis maestros, médicos adscritos del Servicio de Gastroenterología, gracias por sus enseñanzas y sus palabras sabias; gracias por compartir sus conocimientos rigurosos y precisos, a ustedes grandes profesores les debo mucho de mi conocimiento.

A la Dra. Higuera de la Tijera por siempre brindarnos su apoyo para todos los proyectos nuestros; gracias por ser una gran líder y excelente Jefa de Servicio, por llevar el nombre del Hospital General de México en grande, muchas gracias por haberme permitido ser parte de este gran equipo, gracias por su paciencia y por compartir su experiencia profesional e invaluable, por su dedicación, perseverancia y tolerancia; donde quiera que vaya llevaré conmigo este transitar profesional.

Por último, un gran agradecimiento a mis compañeros y amigos con los cuales he crecido, sin dejar de recordar cuantas guardias llenas de ingresos, cuantas frustraciones pero también alegrías

compartidas, así como aventuras, risas y enojos; la amistad ha sido como un pilar de sostén en este camino difícil, siendo de las mejores cosas que me ha dado la residencia, donde quiera que vayan, les deseo mucho éxito y gracias por todo.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN -----	6
Objetivos -----	8
MATERIALES Y MÉTODO -----	9
Diseño -----	99
Población -----	9
Metodología Experimental -----	10
Tamaño de la muestra-----	10
Variables -----	10
Instrumentos de medición e intervención a evaluar-----	12
Análisis estadísticos -----	14
RESULTADOS -----	15
Figura -----	16
DISCUSIÓN -----	16
Limitaciones -----	19
Conclusión -----	19
REFERENCIAS -----	20

INTRODUCCIÓN

La epidemia de S/O es un problema de salud pública(1) con efectos negativos a la salud. Es el factor de riesgo más frecuente para las generar las NCD(2) que, junto con el cáncer, ocasionan 7 de cada 10 muertes a nivel mundial.(3) Hay reportes de variaciones históricas donde se muestra que poblaciones consideradas previamente saludables están migrando a un perfil menos sano.(4)

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19; evaluando el índice de masa corporal (IMC), demostró que 7 de cada 10 mexicanos (75.2%) tienen sobrepeso (36.1%) y obesidad (39.1%) y que hasta el 81.6% tienen un índice de adiposidad (IA) elevado. De todas las regiones estudiadas, la ciudad de México tiene el mayor IA (88%), la mayor prevalencia de sobrepeso (40.6%) y ocupa el segundo lugar en obesidad (35.3%). La prevalencia de sobrepeso (40.9%) e IA (84.7%) es mayor en estratos económicos altos y es el segundo lugar en obesidad (36.1%). El 83.6% de personas de entre 40 y 49 años tuvieron S/O lo que aumenta hasta en 4.3 veces la posibilidad de tener obesidad con respecto a la segunda década de la vida.(5)

Esta situación se agrava por el consumo de productos altos en carbohidratos tales como las bebidas azucaradas,(6) y a que intereses comerciales evitan una adecuada intervención para detener esta epidemia.(7)

El aumento en el peso no es una condición súbita, es un proceso a largo plazo que involucra múltiples factores internos y externos. El concepto más comúnmente aceptado es que se debe a una alteración en el balance entre la ingesta y el gasto energético, sin embargo este enfoque ha evolucionado debido al avance en la comprensión de los mecanismos subyacentes de regulación metabólica.(10,8) Estos mecanismos implican la regulación en la utilización de calorías, el apetito y la actividad física e incluyen interacciones complejas relacionadas con la disponibilidad de alimentos, el estado socioeconómico además de factores psicológicos, ambientales y hereditarios subyacentes.(9)

La ingesta de comida es un proceso multidimensional que involucra estructuras anatómicas y sistemas reguladores.(10) De estos sistemas, el control neural es el más importante(11) pues estos procesos involucran lo que se ha llamado el “cerebro metabólico”.(12)

Aunque hay diversos acercamientos para disminuir el peso,(13) no hay una terapia estándar para tratar eficazmente este aumento del peso. A pesar de que Los cambios higiénico-dietéticos y del estilo de vida son el estándar de oro, estos pierden efectividad a largo plazo.(14) Se requiere no sólo la pérdida aguda de peso sino de que se logren cambios estables a largo plazo(15) ya que los pacientes que observan un beneficio evidente inmediato podrían sostener más eficazmente esta pérdida de peso posteriormente.(16) La regulación a largo plazo de la pérdida de peso requiere modificar estos sistemas de recompensa hedónicos.(17)

Los sistemas de recompensa incluyen órganos de sistemas de evaluación emocional del diencéfalo, por ejemplo, el hipotálamo.(18) Esta activación emocional nos permite la percepción de los niveles de bienestar subjetivo, también conocido como calidad de vida (CV).(19) Está bien establecido que los pacientes con obesidad tienen baja CV y que esta mejora al disminuir el peso.(20) Desgraciadamente, debido a diferencias metodológicas tales como variación en la calidad de los informes, las medidas de evaluación, las poblaciones de estudio y las intervenciones para la pérdida de peso; aún no se ha establecido fehacientemente si la pérdida de peso aguda y/o crónica mejoran la CV.(21) Recientemente un metaanálisis encontró que el uso de dietas restrictivas con ejercicio no muestran mejoría de la CV en pacientes con S/O. (22)

Estos hallazgos en conflicto requieren un abordaje diferente y plantean una pregunta muy importante: ¿Hay alguna estrategia que mejore la percepción de bienestar subjetivo al perder peso a corto plazo?

Fármacos han demostrado efectividad en la pérdida de peso.(13) Dentro del arsenal farmacológico se encuentra el Orlistat que evita la absorción de las grasas de la dieta. Se usa ampliamente contra el S/O y al no ser absorbido tiene pocos efectos adversos.(23) Se ha utilizado en combinación con el protector hepático l-carnitina obteniendo una mejoría metabólica adicional.(24) El Orlistat ha mostrado beneficios a 2 meses de tratamiento.(25) En pacientes estadounidenses con sobrepeso y sin restricciones dietéticas se ha observado una pérdida de peso significativa de hasta 4% a la octava semana comparada con el 2% del

placebo. (26) También se ha observado un cambio estadísticamente significativo del IMC a 8 semanas de tratamiento. (27) Estos datos indican la factibilidad de una evaluación a corto plazo.

Se requieren nuevas estrategias para tratar el S/O. Aunque los cambios en los hábitos higiénico-dietéticos han mostrado efectividad, no se ha probado el uso de una combinación farmacológica de Orlistat/l-carnitina para saber si mejoran la CV en el abordaje a 8 semanas de tratamiento para la pérdida de peso.

Objetivos

- *Primario.* Evaluar el efecto de la combinación de Orlistat y la L-Carnitina para disminuir el IMC y mejorar la calidad de vida de pacientes con S/O.
- *Secundario.* Evaluar los síntomas gastrointestinales en pacientes con S/O.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño

Retrospectivo, observacional, longitudinal, analítico

Población

Expedientes de pacientes con S/O, que hayan sido atendidos en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga” del servicio de gastroenterología/nutrición; y que tuvieron manejo basado en recomendación de ejercicio y tratamiento con Orlistat/L-Carnitina.

Criterios de inclusión

1. Expedientes de pacientes mayores de 18 años
2. Que tengan sobrepeso/obesidad (IMC mayor a 25) al momento de iniciar el tratamiento.
3. Expedientes de pacientes que hayan sido sometidos a tratamiento con Orlistat/L-carnitina por 8 semanas o más.

Criterios de exclusión

1. Expedientes de pacientes en tratamiento con fármacos que influyeran el estudio dentro de los 3 meses previos.
2. Expedientes de pacientes con enfermedad crónica no controlada.
3. Expedientes de pacientes con enfermedad metabólica no relacionada con el S/O.
4. Expedientes de pacientes con enfermedades neoplásicas, cardíacas, renales y/o sistémicas graves.
5. Expedientes de pacientes menopáusicas, embarazadas o lactando.
6. Expedientes de pacientes con cualquier enfermedad o condición clínica que pudiera interferir con el estudio
7. Expedientes de pacientes que hubieran participado en protocolos de investigación en los tres meses previos al tratamiento.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Tamaño de la muestra

Se reclutarán todos los pacientes que recibieron tratamiento con Orlistat y l-carnitina desde enero a mayo del 2023. Al ser retrospectivo la cantidad de sujetos será por oportunidad. Para el cálculo del tamaño muestral usamos un artículo (30) que midió la diferencia en el IMC en pacientes a 8 semanas de tratamiento con Orlistat. Encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre la medición basal (37.78 ± 7.4) y postratamiento (33.9 ± 6.5). Se determinó una diferencia de medias de 3.8 y una desviación estándar esperada de 6.9. Con estos datos y utilizando el programa StatMate 2.00, calculamos que, con un alfa de 0.05 y un poder beta de 0.80, una muestra con 30 individuos será suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas.

Definición de Variables

	Definición operacional	Unidad	Tipo	Escala	Valores/ Codificación
Edad	Tiempo desde el nacimiento	Años	Cuantitativa	Continua	Números
Género	Fenotipo sexual biológico	Masculino/Femenino	Cualitativa	Nominal Binaria	0: Masculino 1: Femenino
Escolaridad	Años de estudio formal	Años	Cuantitativa	Discreta	Números
Estado civil	Situación personal en que se encuentra o no una persona en relación con otra.	Soltera, Casada, Divorciada-Separada, Viuda, Unión libre	Categoría	Nominal Múltiple	1: Soltero 2: Casado 3: Separado 4: Viuda 5: Unión libre
Dolor en epigastrio	Sensación de dolor en la región epigástrica del abdomen	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Ardor en epigastrio	Sensación de ardor en la región epigástrica del abdomen	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Plenitud postprandial	Sensación molesta que ocurre después de una comida normal	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Saciedad temprana	Sensación de llenado precoz que impide la terminación de una comida normal	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Globus esofágico	Sensación no dolorosa en el esófago referido como un cuerpo extraño o globo	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente

Pujo	Sensación de vaciamiento incompleto	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Tenesmo	Sensación de necesidad por defecar	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Urgencia	Sensación repentina y urgente de defecar	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Evacuaciones con moco	Presencia de moco en las heces	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Pirosis	Sensación de quemadura desde el estómago a la faringe	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Regurgitación	Regreso sin esfuerzo del contenido alimentario	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Dolor retroesternal	Sensación de dolor en el pecho de forma aguda	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Disfagia	Dificultad para deglutir	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Odinofagia	Sensación de dolor en la faringe con la deglución o sin esta	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Hemorragia	Sangrado proveniente de una arteria, vena o capilar	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Ronquera	Alteración en la calidad de la voz	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Disfonía	Perdida del timbre normal de la voz	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Ardor faríngeo	Sensación de ardor en la garganta	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Tos crónica	Presencia de tos seca mayor a 3 meses	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Laringe espasmo	Espasmo de las cuerdas vocales que dificulta el habla o respiración	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Escurrecimiento nasal posterior	Sensación de acumulación de moco en la garganta	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Broncoespasmo	Estrechamiento de la luz bronquial	Si/No	Cualitativa	Nominal Binaria	1: Presente 2: Ausente
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Kilogramos	Cuantitativa	Continua	Números
Talla	Medida de la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Metros	Cuantitativa	Continua	Números
BMI	Medida que asocia el peso y la talla	Kg/m ²	Cuantitativa	Continua	Números
Pulso	Frecuencia del pulso en minutos	Frecuencia por minuto	Cuantitativa	Continua	Números
Frecuencia cardíaca	Frecuencia de los latidos del corazón en minutos	Frecuencia por minuto	Cuantitativa	Continua	Números
Respiraciones	Frecuencia de la respiración en minutos	Frecuencia por minuto	Cuantitativa	Continua	Números
Tensión arterial	Tensión ejercida por la sangre en los vasos sanguíneos	mmHg	Cuantitativa	Continua	Números

Temperatura	Nivel térmico de un cuerpo	Grados centígrados	Cuantitativa	Continua	Números
-------------	----------------------------	--------------------	--------------	----------	---------

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN E INTERVENCIÓN A EVALUAR EN LOS EXPEDIENTES

Evaluación del sobrepeso y el índice de adiposidad abdominal

Se tomarán expedientes que evaluaron el sobrepeso con medidas antropométricas a través de una báscula clínica como se ha establecido desde 1972.(28) Se debió medir la altura en metros y el peso en kilogramos. Los datos se transformarán al índice de masa corporal (IMC) que está determinada por la siguiente fórmula:(29)

$$IMC = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{altura}^2 (m)}$$

Con este valor obtenemos los puntos de corte: desnutrición (<18.5), normal (18.5-24.9), sobrepeso (25-29.9) y obesidad (>30).(30)

El índice de adiposidad corporal debió ser medido por medio de una cinta métrica alrededor de la cintura. Los valores se expresan en centímetros siendo los puntos de corte de normalidad 80 cm para mujeres y 90 cm para hombres.(31)

Evaluación de la función hepática

Accesoriamente, evaluaremos la función hepática a través de pruebas estándar mínimas si los expedientes de los pacientes los reportan.(32)

Enfermedades del eje cerebro-intestinal (Roma IV)

Los criterios de Roma IV son el producto de un consenso realizado en 2016.(33) Los criterios indican la presencia/ausencia de enfermedades del eje cerebro intestinal. Forman parte de la valoración gastroenterológica normal por lo que deberán estar en el expediente.

Cuestionario de calidad de vida general (Short Form 36, SF-36).

El cuestionario SF-36 es el cuestionario más utilizado para evaluar la calidad de vida y se usa frecuentemente en el Servicio de Gastroenterología en poblaciones especiales, tales como los pacientes con S/O.(34) Ha sido adaptado a población mexicana(35) y consta de 36 preguntas que evalúan 8 dominios: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, rol emocional y salud mental. Los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala de 0 (peor estado de salud para esa dimensión) a 100 (mejor

estado de salud). Adicionalmente, el SF-36 tiene un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado general de salud respecto al año previo. También se pueden calcular los puntajes para las escala física y emocional a través una aproximación ortogonal.(34)

El cuestionario está dirigido a mayores de 14 años y debe ser auto administrado, aunque también es aceptable la administración mediante entrevista personal y telefónica. Los estudios publicados sobre las características de la versión española del SF-36 aportan suficiente evidencia sobre su confiabilidad, validez y sensibilidad. Estos resultados son consistentes con el instrumento original, lo que demuestra que la versión en español es equivalente y consistente.(35)

Medidas higiénico-dietéticas y de estilo de vida

Como el objetivo del Orlistat es evitar la absorción de grasas dietéticas, si se impone una dieta baja en grasas se evita su principal acción por lo que determinamos no reclutar expedientes de pacientes con tratamientos que afecten la dieta durante los tres meses del estudio.

Se decidirá reclutar expedientes de pacientes que hayan tenido sólo ejercicio aeróbico moderado, lo que ha mostrado efectividad.(36) Los estudios publicados para evaluar el ejercicio utilizan medidas heterogéneas que incluyen porcentaje de consumo máximo de oxígeno, porcentaje de consumo máximo de oxígeno, equivalentes metabólicos, porcentaje de frecuencia cardíaca máxima, %frecuencia cardíaca de reserva, porcentaje pico de frecuencia cardíaca y tasa de esfuerzo percibido.(37) En nuestro estudio decidimos sólo reclutar expedientes de pacientes con una actividad moderada y dependiente de la capacidad percibida para cada paciente.

El ejercicio aeróbico lo definimos como actividad física moderada que implica caminar, trotar o correr de 45-60 minutos de duración por al menos 3 días a la semana (5 estándar y 7 deseable).(38)

Intervención farmacológica, Orlistat + L carnitina a evaluar en los expedientes

El Orlistat es un medicamento que se ha utilizado exitosamente en el control de peso.(39) En un análisis en México de evaluación postventas a través de llamadas telefónicas se observó una baja cantidad de efectos adversos (0.2%) con el dolor abdominal (0.05%) como principal síntoma seguida por la percepción de falta de respuesta al tratamiento (0.05%), la cefalea (0.03%) y reacción cutánea (0.02%).(40) La L-carnitina es un protector

hepático que mejora la función con mínimos efectos secundarios.(35) La combinación de ambos medicamentos ha mostrado mejoría en pacientes diabéticos.(41,42) De acuerdo con los datos de prescripción se debieron de haber utilizado 1 dosis diaria a tomar con las comidas y hasta 1 hora después (ANEXO 1). Tuvimos la donación del fármaco desde el año pasado por parte de LIOMONT al servicio de Gastroenterología a petición del coordinador de investigación (ANEXO 2).

Procedimiento

1. Se realizará búsqueda de expedientes clínicos de pacientes con S/O con tratamiento establecido de Orlistat + l carnitina.
2. Se capturarán los datos demográficos (nombre, edad, sexo, peso, talla, índice de adiposidad y signos vitales), fecha de inicio, tiempo de evolución, criterios de inclusión/exclusión y en su caso enfermedades concomitantes controladas.
3. Se realizará búsqueda de biometría hemática, química sanguínea de tres elementos (urea, creatinina y glucosa en ayunas. Estos se esperan habrán sido realizados previo y posterior al consumo del fármaco.
4. Se evaluarán la historia clínica gastroenterológica (Roma IV) y se revisarán resultados de laboratorio ordenados junto con los criterios de inclusión y exclusión. En este rubro se incluye adquisición de la aplicación del cuestionario SF-36 antes y después del tratamiento.
5. Se buscará intencionadamente datos sobre seguimiento, cambios en salud y efectos adversos en caso de haberse suscitado; se evaluará en conjunto la realización de actividad física y el consumo del fármaco.

Duración

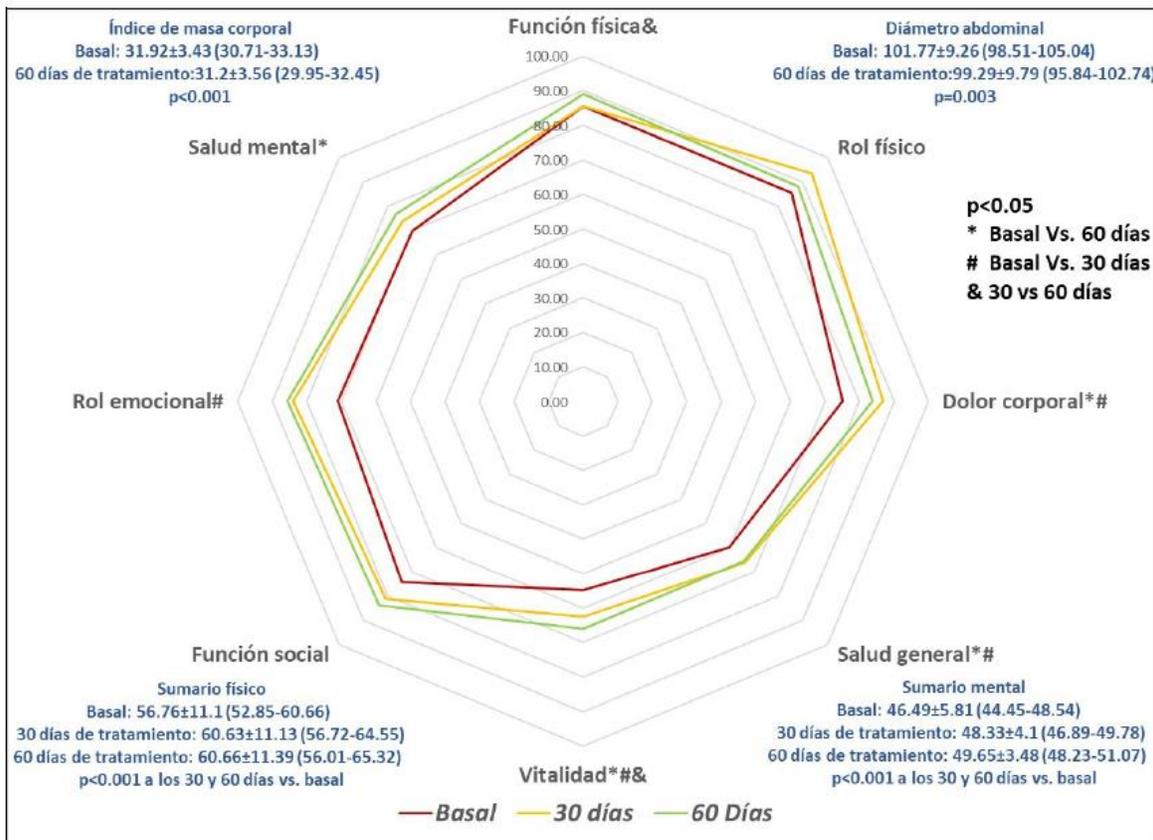
La duración aproximada del estudio es de 1-3 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los datos paramétricos serán comparados usando la prueba t de Student pareada, dos colas. Los datos no paramétricos serán comparados usando la prueba U de Mann-Whitney o Wilcoxon. Los síntomas y porcentajes serán evaluados con la prueba exacta de Fisher o chi cuadrada. Las asociaciones entre datos serán analizadas con las pruebas de correlación de Spearman y Pearson. Los datos expresarán la media \pm desviación estándar y en porcentajes. Alfa = 0.05

RESULTADOS

Figura. A los 60 días de tratamiento, los pacientes redujeron su IMC en 2.25%, su DA en 2.44%; mostraron mejoría en el dolor corporal, salud general, vitalidad, salud mental y en los componentes sumarios físico y mental. Los pacientes redujeron su fatiga [28.65±12.97 (24.08-33.21) vs. 23.48±13.59 (17.92-29.03), p=0.005], aumentaron su ansiedad [20.06±3.43 (18.86-21.27) vs. 21.57±2.78 (20.43-22.7), p<0.001] y disminuyeron su depresión [15.87±2.14 (15.12-16.62) vs. 14.52±2.09 (13.67-15.37), p=0.002] a los 60 días de tratamiento. Sólo 3 pacientes tuvieron eventos adversos leves (resequedad bucal, constipación y diarrea).



Efecto de la combinación de Orlistat/I-Carnitina en el índice de masa corporal, el diámetro abdominal y la calidad de vida en 31 pacientes con sobrepeso/obesidad.

DISCUSIÓN

Desde hace años se han estudiado diferentes tratamientos con el objetivo de mejorar cifras en el índice de masa corporal, así como comorbilidades en pacientes con sobrepeso, siendo Orlistat el primer agente de la clase de inhibidores de la lipasa con seguridad y eficacia establecida, siendo sus principales efectos adversos casi exclusivamente gastrointestinales [43]. La cardiopatía isquémica, los eventos vasculares cerebrales son las principales causas de morbimortalidad en el mundo, teniendo relación con el sobrepeso y obesidad, inclusive en la actualidad se considera factor de riesgo para infección por coronavirus severa [44]. A pesar de una gran cantidad de evidencia que demuestra efectos significativos de pérdida de peso y seguridad de la farmacoterapia, y muchas pautas que enfatizan la importancia de los medicamentos contra la obesidad para pacientes que no logran, perder peso con modificaciones en el estilo de vida; estos medicamentos todavía se utilizan poco [45,46].

En Estados Unidos menos del 2% de los pacientes con obesidad han sido tratados con fármacos, muy probablemente por la baja prescripción de estos debido a los efectos adversos gastrointestinales, y por el poco apego a los mismos en conjunto con el cambio en los hábitos higiénico-dietéticos [47]. Dentro del mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla la obesidad incluye múltiples vías, por lo que la prescripción de un solo medicamento podría mostrar una eficacia limitada, requiriéndose aumento de la dosis, teniendo en cuenta que la mayoría de los efectos secundarios de los medicamentos contra la obesidad son dosis-dependiente. Por lo tanto, se justifica la terapia combinada que consiste en múltiples medicamentos con mecanismos de acción complementarios, para ampliar los sistemas reguladores y maximizar el efecto en el manejo mientras se mantiene la seguridad y tolerabilidad [48]. Otro punto por establecer es la estigmatización como un problema causado por la pereza o malos hábitos alimenticios, siendo esto un causal por la que los pacientes con sobrepeso y obesidad son reacios a hablar sobre su peso corporal. Este trabajo se centró en evaluar el impacto de la combinación de Orlistat y L-carnitina en la calidad de vida, fatiga, depresión y ansiedad en pacientes con sobrepeso u obesidad, partiendo de la premisa de que esta combinación podría aumentar la efectividad del tratamiento a corto plazo en estos pacientes.

Desde 1999, Orlistat ha sido el único medicamento a largo plazo aprobado por la FDA para manejo de la obesidad, incluyendo la pérdida de peso y el mantenimiento de este, en

conjunto con una dieta reducida en calorías [49]. Sin embargo, se han visto beneficios en adición a la pérdida de peso como lo son la disminución de los niveles séricos de glucosa, mejorando la sensibilidad a la insulina, así mismo, se ha visto que mejora la presión arterial, niveles de colesterol en sangre y disminuye las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) [50]. Dentro de sus efectos adversos se pueden encontrar urgencia fecal, esteatorrea e incontinencia fecal; por otra parte, se ha establecido que la suplementación con fibra a base de psyllium plantago puede reducir los efectos adversos en caso de presentarlos [49].

En cuanto a Acetil-L-carnitina, es una molécula endógena que juega un rol primario en el metabolismo energético, inclusive con propiedades neutróficas y neuroprotectoras [51]. Estudios *in vivo* e *in vitro* han sugerido ser una alternativa interesante para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como lo es el Alzheimer, probablemente por su efecto en la actividad de la acetilcolina [52]. Además de ello, pudiera tener efectos anti-depresivos por sus funciones de neuroplasticidad, neuroreceptora y de neurotransmisor [53]. Modula los niveles de factor neutrófico derivado del cerebro (BDNF) y factor de crecimiento nervioso (NGF), incrementando la expresión de diversas proteínas en médula espinal, hipocampo, corteza prefrontal y factores derivados de la línea celular glial en ratones [54]; afectando neurotransmisores como la serotonina y dopamina.

Otro aspecto estudiado es en el ámbito del dolor neuropático y fibromialgia, por sus actividades neutróficas y analgésicas (principalmente debido a cambios epigenéticos), lo que conduce a efectos a largo plazo en modelos experimentales de dolor crónico inflamatorio y neuropático al reducir el dolor y las recaídas. Induce la expresión de receptores metabotrópicos del glutamato, lo que lleva a la analgesia y previene la sensibilización espinal [55], reflejando una analgesia relacionada con L-carnitina de larga duración [56]. Existen estudios en modelos animales donde se resaltó el papel en la regeneración de fibras nerviosas, sobre todo en patologías metabólicas como diabetes mellitus, sin embargo, falta mucho por investigar [50].

En cuanto a la fatiga, se ha estudiado el uso de L-carnitina en pacientes con hipotiroidismo primario o secundario, con tratamiento hormonal, con disminución en los síntomas de fatiga después de 12 semanas de suplementación, especialmente en menores de 50 años e hipotiroidismo secundario a cirugía de tiroides por cáncer, recalcando nuevamente

en la necesidad de estudios más amplios para confirmar y comprender mejor estos efectos [57].

La reducción del peso generalmente no se mantiene, por lo tanto, la adherencia y la persistencia con la medicación son determinantes esenciales de las estrategias clínicas para el control del peso, determinando el perfil de riesgo-beneficio de un determinado medicamento contra la obesidad caso por caso, teniendo objetivos claros, como lo es el mantenimiento a largo plazo de la reducción de peso y la mejoría de la salud en general. Se ha demostrado reducción significativa del peso, el índice de masa corporal, la masa grasa y la circunferencia de cintura, especialmente en pacientes con IMC mayor a 25; su efecto en el porcentaje de grasa corporal no muestra resultados significativos, pudiendo tener impacto positivo [58].

La combinación Or/Lc ha demostrado mejores resultados en el peso corporal, en los niveles glicémicos y el perfil lipídico comparado con Orlistat; esto podría deberse a los efectos sinérgicos de Or/Lc, la beta-oxidación de los ácidos grasos y la actividad del complejo piruvato deshidrogenasa en conjunto con los efectos del orlistat, optimizando la resistencia a la insulina [59].

Los resultados presentados en la Figura 1 indicaron que después de 60 días de tratamiento con Or/lc, los pacientes experimentaron una reducción en su índice de masa corporal (IMC) y en el diámetro abdominal. Además, se observó una mejoría en múltiples aspectos de la calidad de vida, como el dolor corporal, la salud general, la vitalidad y la salud mental. Los componentes resumidos tanto físicos como mentales también experimentaron mejoras.

Sin embargo, es importante notar que el estudio también reveló algunos resultados contrastantes en relación con la fatiga, ansiedad y depresión. Los pacientes disminuyeron significativamente los niveles de fatiga después de 60 días de tratamiento. En contraste, se observó un aumento en los niveles de ansiedad y una disminución en los niveles de depresión en el mismo período. Estos hallazgos plantean interrogantes sobre cómo la combinación de Orlistat y L-carnitina podría afectar a la salud mental y emocional de los pacientes a lo largo del tratamiento.

Además, es relevante mencionar que la incidencia de efectos adversos fue baja, ya que solo tres pacientes experimentaron eventos adversos leves como resequedad bucal, constipación y diarrea.

Estos resultados sugieren que la combinación de Orlistat y l-carnitina podría tener un impacto positivo en la pérdida de peso y la calidad de vida de pacientes con sobrepeso u obesidad en el corto plazo. Sin embargo, también plantea cuestiones importantes en relación con los posibles efectos sobre la ansiedad y la depresión. Sería valioso llevar a cabo investigaciones adicionales para comprender mejor estos resultados y determinar la seguridad y eficacia a largo plazo de esta combinación de tratamiento.

LIMITACIONES

La validez de este estudio se encuentra limitada por el número de sujetos y que este estudio por ser de una muestra pequeña es susceptible para un error tipo II, sin embargo la validez tiene poder estadístico indicado por los intervalos de confianza, como en nuestro caso. Otra limitación podría ser que no se comparó contra placebo y estándar de oro, sin embargo puede ser el inicio para contemplar el inicio de ensayos clínicos que validen nuestros hallazgos.

CONCLUSIÓN

Estos resultados muestran que Or/lc es efectivo para disminuir el IMC y el DA, mejora la calidad de vida, la fatiga y la depresión, pero aumenta la ansiedad. La percepción de bienestar subjetivo a corto plazo puede estimular circuitos hedónicos por la gratificación percibida y generar un mejor apego al tratamiento del S/O. Se requieren realizar ensayos clínicos controlados con placebo que confirmen estos hallazgos.

Referencias

1. Country Profile > Data Visualisations > NCD-RisC [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://ncdrisc.org/country-profile.html>
2. Miranda JJ, Carrillo-Larco RM, Ferreccio C, Hambleton IR, Lotufo PA, Nieto-Martinez R, et al. Trends in cardiometabolic risk factors in the Americas between 1980 and 2014: A pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jun 20];8(1):e123–33. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2214109X1930484X/fulltext>
3. Bennett JE, Stevens GA, Mathers CD, Bonita R, Rehm J, Kruk ME, et al. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet* [Internet]. 2018 Sep 22 [cited 2022 Jun 20];392(10152):1072–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264707/>
4. Bixby H, Bentham J, Zhou B, di Cesare M, Paciorek CJ, Bennett JE, et al. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature* 2019 569:7755 [Internet]. 2019 May 8 [cited 2022 Jun 20];569(7755):260–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1171-x>
5. Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Publica Mex* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 2];62(6):682–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620965/>
6. Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 6]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35064240/>
7. Barquera S, Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Aug 29];8(9):746–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858720302692>
8. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, F Loos RJ, et al. Obesity. *Nature Publishing Group* [Internet]. 2017;3. Available from: www.nature.com/nrdp
9. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Sep 6 [cited 2022 Jun 25];12. Available from: [/pmc/articles/PMC8450866/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35064240/)
10. Watts AG, Kanoski SE, Sanchez-Watts G, Langhans W. The physiological control of eating: signals, neurons, and networks. *Physiol Rev* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Jun 27];102(2):689–813. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00028.2020>
11. Hao S, Yang Y, Helmy M, Wang H. Neural Regulation of Feeding Behavior. In Springer, Singapore; 2020 [cited 2020 Aug 27]. p. 23–33. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-981-15-7086-5_3

12. Berthoud HR. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiol Behav* [Internet]. 2007 Aug 15 [cited 2022 Jun 26];91(5):486–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17307205/>
13. Ferrulli A, Terruzzi I, Senesi P, Succi M, Cannavaro D, Luzi L. Turning the clock forward: New pharmacological and non pharmacological targets for the treatment of obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Jun 22];32(6):1320–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475322001041>
14. Kheniser K, Saxon DR, Kashyap SR. Long-Term Weight Loss Strategies for Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Jun 16 [cited 2022 Jun 27];106(7):1854–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33595666>
15. Truby H, Bennett C, Martins C. A review of the short- and long-term impact of weight loss on appetite in youth: what do we know and where to from here? *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 27];79(3):357–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517831/>
16. Unick JL, Pellegrini CA, Demos KE, Dorfman L. Initial Weight Loss Response as an Indicator for Providing Early Rescue Efforts to Improve Long-term Treatment Outcomes. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2017 Sep 19;17(9):69. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-017-0904-1>
17. Sasaki T. Neural and Molecular Mechanisms Involved in Controlling the Quality of Feeding Behavior: Diet Selection and Feeding Patterns. *Nutrients* [Internet]. 2017 Oct 20 [cited 2020 Aug 27];9(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053636>
18. Ahn BH, Kim M, Kim SY. Brain circuits for promoting homeostatic and non-homeostatic appetites. *Experimental & Molecular Medicine* 2022 54:4 [Internet]. 2022 Apr 26 [cited 2022 Jun 27];54(4):349–57. Available from: <https://www-nature-com.pbidi.unam.mx:2443/articles/s12276-022-00758-4>
19. Kaplan RM, Ries AL. Quality of life: concept and definition. *COPD* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Jun 28];4(3):263–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17729071/>
20. Buckell J, Mei XW, Clarke P, Aveyard P, Jebb SA. Weight loss interventions on health-related quality of life in those with moderate to severe obesity: Findings from an individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jun 27];22(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374197/>
21. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jun 27];7(5):273–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28695722/>
22. Rajaie SH, Soltani S, Yazdanpanah Z, Zohrabi T, Beigrezaei S, Mohseni-Takalloo S, et al. Effect of exercise as adjuvant to energy-restricted diets on quality of life and depression outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Quality of Life Research* [Internet]. 2022 May 6 [cited 2022 Jun 27]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11136-022-03146-7>

23. SLENDER 1 - PLM [Internet]. [cited 2022 Jun 27]. Available from: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/slender_1_c%C3%A1psulas/103/101/50728/14
24. SLENDER DUET - PLM [Internet]. [cited 2022 Jun 27]. Available from: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/slender_duet_c%C3%A1psulas/103/101/57584/14
25. Wasta Esmail VA, Al-Nimer MSM, Mohammed MO. Effects of Orlistat or Telmisartan on the Serum Free Fatty Acids in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients: An Open-Labeled Randomized Controlled Study. *Turkish Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2022 May 26;33(5):421–6. Available from: <https://turkjgastroenterol.org/en/effects-of-orlistat-or-telmisartan-on-the-serum-free-fatty-acids-in-non-alcoholic-fatty-liver-disease-patients-an-open-labeled-randomized-controlled-study-136562>
26. Anderson JW, Schwartz SM, Hauptman J, Boldrin M, Rossi M, Bansal V, et al. Obesity: Low-Dose Orlistat Effects on Body Weight of Mildly to Moderately Overweight Individuals: A 16 Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2006 Oct 29;40(10):1717–23. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1H234>
27. Koceták P, Zahorska-Markiewicz B, Jonderko K, Olszanecka-Glinianowicz M, Żak-Gołąb A, Holeccki M, et al. Long-term effects of lipase inhibition by orlistat on gastric emptying and orocecal transit time of a solid meal. *J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Aug 17;43(8):609–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-008-2209-2>
28. Montani JP. Ancel Keys: The legacy of a giant in physiology, nutrition, and public health. *Obesity Reviews* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jun 22];22(S2):e13196. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13196>
29. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today* [Internet]. 2015 May 17 [cited 2022 Jun 16];50(3):117. Available from: </pmc/articles/PMC4890841/>
30. Khanna D, Peltzer C, Kahar P, Parmar MS. Body Mass Index (BMI): A Screening Tool Analysis. *Cureus* [Internet]. 2022 Feb 11 [cited 2022 Jun 16];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35308730/>
31. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jun 16];16(3):177. Available from: </pmc/articles/PMC7027970/>
32. Palombo JD, Schnure F, Bistrrian BR, Buchanan LM, Blackburn GL. Improvement of liver function tests by administration of L-carnitine to a carnitine-deficient patient receiving home parenteral nutrition: a case report. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* [Internet]. 1987 Jan 1 [cited 2022 Jun 16];11(1):88–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/014860718701100188>
33. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.e5.

34. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* [Internet]. 1992 Jun [cited 2019 Jul 7];30(6):473–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
35. Durán-Arenas L, Gallegos-Carrillo K, Salinas-Escudero G, Martínez-Salgado H. [Towards a Mexican normative standard for measurement of the short format 36 health-related quality of life instrument]. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2004 [cited 2019 Jul 7];46(4):306–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15468571>
36. Liguori G, Feito Y, Fountaine C, Professor F, Roy BA. Eleventh Edition Guidelines for Exercise Testing and Prescription SENIOR EDITOR ASSOCIATE EDITORS. 2021;
37. Armstrong A, Jungbluth Rodriguez K, Sabag A, Mavros Y, Parker HM, Keating SE, et al. Effect of aerobic exercise on waist circumference in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* [Internet]. 2022 Apr 5; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13446>
38. Johnson NA, Sultana RN, Brown WJ, Bauman AE, Gill T. Physical activity in the management of obesity in adults: A position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport*. 2021 Dec 1;24(12):1245–54.
39. Foxcroft DR. Orlistat for the treatment of obesity: cost utility model. *Obesity Reviews* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2021 Oct 12];6(4):323–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1467-789X.2005.00211.x>
40. Rizo Treviño S. Demographic and clinical characteristics, and adverse reactions of people with overweight and obesity consumers of orlistat, attended by a call center (2009 – 2017). *Medwave* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2021 Oct 13];17(6):e7288. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30507894>
41. Wang DD, Mao YZ, He SM, Yang Y, Chen X. Quantitative efficacy of L-carnitine supplementation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(7):919–26.
42. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, D'Angelo A, Fogari E, Palumbo I, et al. Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocr J* [Internet]. 2010 [cited 2022 Feb 2];57(9):777–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20683173/>
43. Lucas KH, Kaplan-Machlis B. Orlistat — A Novel Weight Loss Therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001 Mar;35(3):314–28.
44. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Current Obesity Reports*. 2021 Jan 6;10(1):14–30.
45. Seo MH, Lee WY, Kim SS, Kang JH, Kang JH, Kim KK, et al. Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society for the Study of Obesity (KSSO). 2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28(1):40–5.

46. Semla TP, Ruser C, Good CB, Yanovski SZ, Ames D, Copeland LA, et al. Pharmacotherapy for weight management in the VHA. *J Gen Intern Med.* 2017;32(suppl 1):70–3.
47. Kanj A, Levine D. Overcoming obesity: weight-loss drugs are underused. *Cleve Clin J Med.* 2020 Oct 1;87(10):602–4.
48. Wilding JP. Combination therapy for obesity. *J Psychopharmacol.* 2017;31(11):1503–8.
49. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Medical Clinics of North America.* 2018 Jan;102(1):135–48.
50. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7631):1194–9.
51. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Di Lascio S, Fornasari D. Acetyl-L-carnitine in chronic pain: A narrative review. *Pharmacological Research.* 2021 Nov;173:105874.
52. Pogačnik L, Ota A, Poklar Ulrih N. An Overview of Crucial Dietary Substances and Their Modes of Action for Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Cells.* 2020 Feb 28;9(3):576.
53. Wang HQ, Wang ZZ, Chen NH. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates. *Pharmacological Research [Internet].* 2021 May 1;167:105542.
54. L. Di Cesare Mannelli, E. Vivoli, A. Salvicchi, N. Schiavone, A. Koverech, et al., Antidepressant-like effect of artemin in mice: a mechanism for acetyl-L-carnitine activity on depression, *Psychopharmacology* 218 (2) (2011) 347–356.
55. Onofrij M, Fausta Ciccocioppo, Varanese S, Antonio Di Muzio, Calvani M, Chiechio S, et al. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2013 Aug 1;13(8):925–36.
56. Notartomaso S, Mascio G, Matteo Bernabucci, Zappulla C, Scarselli P, Cannella M, et al. Analgesia induced by the epigenetic drug, L-acetylcarnitine, outlasts the end of treatment in mouse models of chronic inflammatory and neuropathic pain. *Molecular Pain.* 2017 Jan 1;13:174480691769700-174480691769700.
57. An JH, Kim YJ, Kim KJ, Kim SH, Kim NH, Kim HY, et al. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine Journal [Internet].* 2016 [cited 2022 Dec 3];advpub:EJ16-0109.
58. Askarpour M, Hadi A, Miraghajani M, Symonds ME, Sheikhi A, Ghaedi E. Beneficial effects of L-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research.* 2020 Jan;151:104554.
59. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, D'Angelo A, Fogari E, Palumbo I, et al. Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocrine Journal.* 2010;57(9):777–86.

