Universidad Abierta Interamericana

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Eficacia y seguridad de los fármacos, semaglutida, liraglutida y tirzepatida para el tratamiento de la obesidad en personas adultas.

Trabajo final de grado para Licenciatura en Nutrición

Autor: Pace Camila Araceli

Tutor temático: Acosta Sero, Marcela Ommi

Tutor metodológico: Acosta Sero, Marcela Ommi

Uría, Karen Yael.

Fecha: Diciembre 2024

Datos de contacto: CamilaAraceli.Pace@alumnos.uai.edu.ar

MarcelaOmmi.AcostaSero@UAI.edu.ar

Índice

RESÚMEN 3
AGRADECIMIENTO 4
INTRODUCCIÓN 5
OBJETIVOS 7
Objetivo General 7
Objetivos Específicos 7
MATERIALES Y METODOS 7
Criterios de inclusión: 7
Criterio de exclusión: 8
Estrategias de búsqueda: 8
Instrumentos de recolección de datos y procedimientos para extracción y análisis de la información. 8
RESULTADOS 9
Características de los estudios 9
Pérdida de peso 15
Pérdida de peso del 5%, 10%, 15% y 20% 17
Parámetros cardiometabólicos 23
Efectos adversos 27
DISCUSIÓN 32
CONCLUSIÓN 34
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS 35
BIBLIOGRAFIA 36

RESUMEN

Introducción: En el abordaje terapéutico de la obesidad, una de las intervenciones alternativas es el tratamiento farmacológico como una opción complementaria. La liraglutida y semaglutida son análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), mientras que la tirzepatida actúa como antagonista del receptor de GLP1. Los dos primeros medicamentos están principalmente indicados para aumentar la saciedad y saciación, mientras que la tirzepatida ha sido diseñada para regular el equilibrio energético, reduce el apetito y la ingesta de alimentos. Todos han sido aprobados para el control de peso en personas con obesidad.

Objetivo: Revisar la evidencia actualizada sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos semaglutida, liraglutida y tirzepatida, para el tratamiento de la obesidad en personas adultas.

Metodología: Ensayos clínicos randomizados y controlados que hayan incluido adultos de 18 años o más, de ambos sexos biológicos con obesidad con o sin comorbilidades (diabetes tipo 2, hipertensión y/o dislipemias); que hayan sido publicados entre 2020 – 2024.

Resultados: En los once estudios incluidos, los fármacos (liraglutida 3,0 mg, semaglutida 2,4 mg y tirzepatida 5mg, 10mg y 15mg comparados con placebo), mostraron su efectividad en relación con la pérdida de peso, así como mejoras cardiometabólicas (glucemia, hemoglobina glucosilada, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos). Se presentaron más efectos adversos en los fármacos utilizados a comparación del placebo, principalmente gastrointestinales como diarreas, vómitos, náuseas y dolor abdominal entre otros.

Conclusión: Es importante tener en cuenta el rol del nutricionista para adquirir una mirada más amplia en personas con tratamiento farmacológico, poder tener un seguimiento a largo plazo, prevenir recaídas y lograr cambios de hábitos, que al mismo tiempo contribuyan a mejorar la calidad de vida, sin hacer un uso incorrecto de los fármacos.

Palabras claves: anti-obesity medications; obesity pharmacologic treatment; obesity pharmacotherapy; obesity management.

AGRADECIMIENTO

A mi familia, quienes me acompañaron desde el inicio de esta aventura.

A mis padres Jorge y Laura quienes siempre me alentaron a seguir adelante y me brindan su apoyo para cumplir mis objetivos personales y profesionales. A mis hermanas quienes estuvieron en cada paso.

A mis compañeras quienes hicieron este camino más agradable y feliz.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad (OB) es una enfermedad crónica caracterizada por la acumulación excesiva de grasa que puede tener efectos adversos en la salud. La Guía Práctica Clínica Nacional para el abordaje integral de la obesidad en adultos define esta condición como un problema de salud metabólico, crónico, heterogéneo y estigmatizado, que se manifiesta a través de un aumento en la grasa corporal, cuyas características de distribución y magnitud influyen en el estado de salud del individuo. Tanto dicha guía como la OMS remarcan los múltiples factores que contribuyen a su desarrollo y los diversos problemas de salud asociados (1,2).

La OB se asocia a los factores ambientales y genéticos, así como el estilo de vida, presentando múltiples interacciones entre los agentes culturales, fisiológicos y psicológicos. Puede producir aumento de riesgo de enfermedades no transmisibles (ENT) como diabetes tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares, dislipemias, hipertensión arterial (HTA), entre otras, así como sus efectos en la salud ósea y reproductiva, las causas se asocian al desequilibrio entre la ingesta y el gasto calóricos, es decir entre la alimentación y la actividad física respectivamente (1,2).

A nivel mundial la obesidad es una epidemia en aumento, según la OMS en 2022 una de cada ocho personas en el mundo tiene obesidad, el 43% de los adultos de más de 18 años tienen sobrepeso y el 16% presentan obesidad. En Argentina 6 de cada 10 adultos presentan exceso de peso con una prevalencia del 61,6%. Según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) la prevalencia de obesidad fue del 25,3% y la de sobrepeso alcanzó el 36,3% (3).

Para el tratamiento de la obesidad se proponen intervenciones centradas principalmente en cambios en el estilo de vida (alimentación y actividad física). Sin embargo, en algunos casos se recomiendan tratamientos alternativos como la cirugía bariátrica y el tratamiento farmacológico, ambos recomendados, supervisados por un médico clínico (4,5).

El tratamiento farmacológico está indicado para individuos con un Índice de Masa Corporal (ICM) $\geq$ 30 kg/m2, o $\geq$ 27 kg/m2 en presencia de comorbilidades, y debe ser implementado de manera integral junto con intervenciones conductuales, programas de actividad física y un enfoque terapéutico nutricional médico. (2,5).

Se ha demostrado que la pérdida de peso reduce el riesgo cardiovascular y mejora el control de la glucemia. Entre los fármacos estudiados, se destacan los agonistas del receptor

de péptido similar al glucagon-1 (GLP-1) que contribuye a disminuir la hiperglucemia postprandial, reducen el apetito, la ingesta y aumentan la sensación de plenitud, saciedad (6,7).

En Argentina en el año 2008 la Nación promulgó la Ley N° 26.396 sobre la prevención y control de trastornos alimentarios. En el Artículo 1 se entiende a la obesidad como parte de trastornos alimentarios, en el Artículo 16 remarca que se deben incluir los tratamientos médicos necesarios incluyendo todos los mencionados previamente para lograr una atención integral y multidisciplinaria de la enfermedad (8).

Los medicamentos autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina (ANMAT) para el tratamiento de obesidad de uso específico a largo plazo son: orlistat, naltrexona-bupropión, semaglutida y liraglutida; para uso a corto plazo se encuentran autorizados mazindol y fentermina. Estos fármacos también cuentan con autorización por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (4,9–11). En una última actualización se aprobó la tirzepatida, por la FDA, para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) y diversos ensayos han demostrado su eficacia para la pérdida de peso a largo plazo (10,12).

La Semaglutida y la liraglutida son análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) de acción prolongada, que mejora el control glucémico, y aumenta la saciedad y saciación. Están aprobados para el tratamiento de la DM2 y la reducción de riesgos cardiovasculares (4,9,13). La liraglutida se administra por vía subcutánea una vez al día, se inicia con una dosis de 0,6mg y aumento semanal de 0,6 mg durante 4 semanas hasta lograr la dosis máxima de 3,0 mg, la semaglutida por su parte se administra por vía subcutánea una vez por semana durante 4 semanas, con aumento de la dosis en intervalos de 0.5mg, 1,0 mg, 1,7 mg hasta alcanzar la dosis recomendada de 2,4mg (9,11).

La tirzepatida es un medicamento de administración inyectable por vía subcutánea una vez por semana, diseñada a partir de la secuencia nativa de polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), y actúa regulando el equilibrio energético mediante la señalización del receptor de la superficie celular en el cerebro y en el tejido adiposo. Tiene actividad antagonista como el receptor GLP1 y GIP, reduce el apetito y la ingesta de alimentos. Se presenta en dosis de 5mg, 10mg, 15mg, se administra en un inicio con una dosis de 2,5 mg y se aumenta en 2,5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis máxima (9,13–15).

Diversos estudios evaluaron el efecto de los medicamentos en los pacientes con OB, con al menos una comorbilidad, hallándose que se logra disminuir entre un 5% y 15% el peso en la intervención frente a placebo, variando según el fármaco administrado. Se observó que presentan efectos beneficiosos sobre el perfil cardiometabólico como la presión arterial, los niveles de HbA1c, perfil lipídico (colesterol, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y Triglicéridos), entre otros (9,10).

Los efectos secundarios más comunes en los ensayos clínicos para los tres medicamentos son gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómito y estreñimiento) (9,10,12).

El objetivo del siguiente trabajo es revisar la evidencia actualizada sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos semaglutida, liraglutida y tirzepatida, para el tratamiento de la obesidad en personas adultas.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Revisar la evidencia actualizada sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos semaglutida, liraglutida y tirzepatida, para el tratamiento de la obesidad en personas adultas.

Objetivos Específicos

En los fármacos semaglutida, liraglutida y tirzepatida:

- Analizar los efectos en la pérdida de peso corporal.
- Describir los efectos en los parámetros cardiometabólicos.
- Identificar los efectos adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de inclusión:

Ensayos clínicos randomizados y controlados:

- Que hayan incluido participantes adultos de 18 años o más de ambos sexos biológicos con OB con o sin comorbilidades (DM2, HTA y/o dislipemia)
- Que hayan comparado resultados de la pérdida de peso y modificaciones en los parámetros cardiometabólicos (perfil lipídico; colesterol total,

LDL, HDL, triglicéridos, glucemia y hemoglobina glucosilada) ante la intervención con semaglutida 2,4mg, liraglutida 3,0 mg y tirzepatida de 5mg, 10mg, 15mg versus grupo control intervenido con placebo.

- Con seguimiento entre 4 meses a 2 años
- Publicados entre 2020 – 2024
- En fase 3 y 4.

Criterio de exclusión:

- Que hayan incluido pacientes con cirugía bariátrica, trasplantes de órganos u hospitalizados.
- Que hayan incluido personas con patologías psiquiátricas severas, neurológicas o neurodegenerativas y/o trastornos de la conducta alimentaria.

Estrategias de búsqueda:

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron diversos buscadores como PUBMED (National Library of Medicine, Estados Unidos), Cochrane Library, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Google Academy. Utilizando los términos de búsqueda "Anti-obesity medication", "Obesity pharmacologic treatment", "Obesity pharmacotherapy", "Obesity management", "Safety", "Efficacy". El filtro de búsqueda para la bibliografía fue de no más de 4 años de antigüedad y la misma se limitó a los idiomas de español e inglés.

Instrumentos de recolección de datos y procedimientos para extracción y análisis de la información.

Se utilizó un formulario para extraer los datos de manera estandarizada. En primer lugar, se procedió a la revisión de los títulos y resúmenes de los estudios encontrados, se descartaron aquellos que no sean relevantes, que se encuentren duplicados o que no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para la revisión bibliográfica. Por consiguiente, se realizó la lectura del texto completo de aquellos estudios que cumplieron con los criterios previamente mencionados. Finalmente, se excluyeron estudios basándose en el análisis del texto completo.

RESULTADOS

Se identificaron 386 estudios. Después de examinar los títulos y los resúmenes se excluyeron artículos con base en los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. Se reconocieron 20 estudios potencialmente relevantes de los cuales se seleccionaron 11 (14,16–25)

De los estudios incluidos, 9 fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y 2 de ellos fueron análisis post hoc de ECA. El resto de los estudios quedaron excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad.

Características de los estudios

Los estudios incluidos se realizaron en personas adultas con OB de ≥ 18 años con un IMC de ≥ 30 kg/m2 o de ≥ 27 kg/m2, con al menos una comorbilidad relacionada con el peso (HTA, dislipemia, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño (AOS), DM2), y al menos un esfuerzo dietético fallido autoinformado para perder peso (14,16–21,23–25). Uno de estos incluyó adultos mayores de 45 años con las mismas características previamente mencionadas (22). A su vez, un ensayo relevó pacientes con osteoartritis de rodilla (KOA) (16).

En todos los casos los fármacos fueron administrados por vía subcutánea 1 vez por semana, la dosis administrada de semaglutida fue de 2,4mg, liraglutida 3mg y tirzepatida de 5mg, 10mg o 15mg.

En todos los ensayos se comparó fármacos con placebo, algunos detallaron que se comenzó con dosis iniciales menores a las mismas. En el caso de Wadden et al. y Gubergsen et al., iniciaban con 0,6mg de liraglutida, la misma se incrementaba hasta llegar a la dosis final de 3,0mg. En el caso la tirzepatida, Aronne et al, detallaron que se comenzó con una dosis de 2,5mg y la misma se aumentaba cada 4 semanas hasta alcanzar las dosis de 5mg, 10mg y 15mg respectivamente. En los estudios sobre semaglutida 2,4mg, Lincoff et al. y Rubino et al., comenzaban con dosis más pequeñas (entre 0,4 y 0,5mg), se incrementaba hasta alcanzar la dosis estimada para el tratamiento (16,17,20,22,23). La duración del tratamiento varió entre 40 a 104 semanas.

Los estudios mencionaron variaciones en el peso corporal entre los diferentes grupos (fármaco y placebo), así como las diferencias de medias entre ambos. Así mismo indicaron

que los participantes experimentaban una pérdida de peso superior a la estimada alcanzando porcentajes de disminución de peso de 5%, 10%, 15% y 20% respectivamente.

Ocho estudios informaron la cantidad de participantes que lograron una pérdida de peso del 5% o más y del 10% o más (14,16,17,19–21,23,25). En cuanto a las pérdidas del 15% y 20%, 7 y 5 estudios indicaron los resultados respectivamente (14,17,19–21,23,25). Nueve de los estudios informaron sobre los eventos adversos (14,16,17,19–23,25). Seis proporcionaron información sobre los cambios en los parámetros cardiometabólicos, glucemia, HbA1c, perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, TG) (14,17,20,21,24,25).

En la Tabla 1 se detallan las características principales de los ensayos clínicos incluidos.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos incluidos.

Autor, año de publicación	**País**	**Tipo de participantes y características basales**	**Número de participantes por grupo**	**Dosis del fármaco (liraglutida, tirzepatida, semaglutida)**	**Tiempo de seguimiento (semanas)**	**Modificaciones en el estilo de vida complementarias**
Gudbergsen, 2021 (16).	Dinamarca	Adultos de 18 a 74 años (n=101, 65% mujeres). KOA sintomática. IMC ≥ 27 kg/m2.	Liraglutida: n= 80 Placebo: n=76	3,0 mg	52	Dieta hipocalórica (800 - 100kcal/d).
Wadden, 2020 (17).	Estados Unidos	Adultos de ≥ 18 años. Peso corporal estable con cambios autoinformado, máximo de 5 kg dentro de los 90 días anteriores a la selección. IMC ≥ 30 kg/m2.	Liraglutida: n=142 Placebo: n=140	3,0mg	56	Sesiones de 15 minutos de asesoramiento de IBT. Déficit calórico entre 1200 a 1800 kcal/día. 100 minutos de actividad física por semana.
Tronieri, 2020 (18).	Estados Unidos	Adultos de ≥ 18 años. Peso corporal estable con cambios autoinformado, máximo de 5 kg dentro de los 90 días previos a la inclusión en el estudio. IMC ≥ 30 kg/m2.	Liraglutida: n = 142 Placebo: n = 140	3,0 mg	56	Asesoramiento de IBT. Déficit entre 1200 a 1800 kcal/día. 100 minutos de actividad física por semana. Registro de la ingesta diaria de alimentos y calorías. Uso de rastreadores electrónicos de actividad (Polar® Loop 2).

Jastreboff, 2022 (14).	Argentina, Brasil, China, India, Japón, México, Rusia, Taiwán, EE. UU.	Adultos de ≥18 años. IMC de 27 kg/m2 o más. Con 1 o más complicaciones relacionadas con el peso (HTA, dislipemia, AOS, enfermedad cardiovascular).	Tirzepatida 5mg: n=630 Tirzepatida 10 mg: n=636 Tirzepatida 15 mg: n=630 Placebo n=643	5 mg 10mg 15mg	72	Asesoramiento para una alimentación saludable con un déficit de 500 kcal/día y al menos 150 minutos de actividad física por semana.
Rosenstock, 2021 (19).	India, Japón, México y los EE. UU.	Adultos ≥ 18 años. Con peso estable con DM2 que no hayan recibido terapia inyectable para diabetes.	tirzepatida 5 mg: n= 121 tirzepatida 10 mg: n=121 tirzepatida 15 mg: n=121 placebo: n=115	5mg 10 mg 15mg	40	Asesoramiento general sobre dieta y ejercicio.
Aronne, 2023 (20).	Argentina, Brasil, Taiwán, EE. UU.	Adultos de ≥18 años. IMC ≥30 o ≥ 27 kg/m2. Al menos 1 complicación relacionada con el peso (HTA, dislipemia, AOS, enfermedad cardiovascular). Con 1 o más intentos fallidos auto informados para pérdida de peso.	tirzepatida: n = 335 placebo: n = 335	10 mg 15mg	88	Déficit de 500 kcal/día y al menos 150 minutos de actividad física por semana.

Wilding, 2021 (21).	Asia, Europa, América del Norte y América del sur.	Adultos de ≥ 18 años. IMC ≥30 o ≥27 kg/m2. Con 1 o más intentos dietéticos fallidos autoinformado para pérdida de peso. Al menos 1 complicación relacionada con el peso (HTA, dislipemia, AOS, enfermedad cardiovascular).	Semaglutida: n= 1306 Placebo: n=655	2,4 mg	68	Déficit de 500 kcal/día y al menos 150 minutos de actividad física por semana.
Lincoff, 2023 (22).	América del norte, América del sur, Europa, África, Asia	Adultos de ≥ 45 años. IMC ≥37 kg/m2. Una enfermedad establecida (infarto del miocardio previo, accidente cerebro vascular previo o enfermedad arterial periférica sintomática).	Semaglutida: n= 8803 Placebo: n= 8801	2,4 mg	104	No refiere datos.
Rubino, 2021 (23).	Asia, Europa, América del Norte y América del sur.	Adultos de ≥ 18 años. IMC ≥30 o más o ≥27 kg/m2. Con 1 o más intentos autoinformados para la pérdida de peso. Al menos 1 complicación relacionada con el peso (HTA, dislipemia, AOS, enfermedad cardiovascular).	Semaglutida: n= 535 Placebo: n= 268	2,4 mg	68	Déficit calórico de 500 kcal/día y actividad física de 150min/semana y que los registraron diariamente.
Kosiborod, 2022 (24).	Asia, Europa, América del Norte	Adultos de ≥ 18 años, que habían informado 1 o más intentos fallidos para perder peso y masa corporal.	Semaglutida: n= 535 Placebo: n= 268	2,4 mg	68	No refiere datos.

	y América del sur.	IMC ≥ 27 kg/m2. Al menos 1 o más comorbilidades sin diabetes.				
Garvey, 2022 (25).	Canadá, Italia, Hungría, España y Estados Unidos.	Adultos de ≥ 18 años. Con 1 o más intentos dietéticos fallidos autoinformado para pérdida de peso. Con 1 complicación relacionada con el peso (HTA, dislipemia, AOS, enfermedad cardiovascular). IMC ≥30 o más o ≥27 kg/m2.	Semaglutida: n= 152 Placebo: n= 152	2,4 mg	104	Déficit de 500 kcal/día y aumento de la actividad física (150 minutos/semana, ambos registrados diariamente (a través de un diario, aplicación u otras herramientas, que se revisaron durante las sesiones de asesoramiento).

KOA: Osteoartritis de rodilla; IMC: Índice de Masa Corporal; IBT: Terapia conductual intensiva; HTA: Hipertensión arterial; AOS: Apnea obstructiva del sueño; OB: Obesidad; DM2: Diabetes mellitus tipo 2.
Fuente de elaboración: propia

Pérdida de peso

Se analizaron 3 estudios en relación con la liraglutida. El primero, realizado por Gudbergsen et al., evaluó el cambio de peso corporal durante 52 semanas en adultos con osteoartritis, que seguían un protocolo de déficit calórico. Los resultados mostraron cambios en el peso a favor de los pacientes tratados con liraglutida, a diferencia de los que recibieron placebo que aumentaron de peso (16).

El estudio de Wadden et al., comparó los efectos de la liraglutida 3,0 mg con placebo, como complemento a una terapia conductual intensiva (IBT) y un déficit calórico ajustado según el peso corporal. A la semana 56 se observó una reducción de peso significativa a favor del grupo de fármaco, con un cambio del 7.5% para liraglutida y del 4% para placebo (17).

En ambos estudios previamente mencionados se destacó que al comienzo del ensayo las dosis fueron menores e iban en aumento hasta llegar a la dosis final de liraglutida 3,0mg. El último estudio de Tronieri et al., es un post hoc del de Wadden et al., el cual además del descenso de peso evalúa la adherencia al tratamiento, el autocontrol dietético e indica una pérdida de peso a favor de los pacientes que recibieron liraglutida (17,18). En 3 estudios se analizó a la tirzepatida. Dos de estos estudiaron los efectos de diferentes dosis del fármaco (5mg, 10mg, 15mg), mientras que el tercero proporcionó datos generales sin discriminar entre dosis de tirzepatida.

En el estudio de Jastreboff et al, se evaluó a 630 participantes, quienes recibieron fármaco o placebo, además del asesoramiento nutricional, déficit calórico y un programa de actividad física durante 72 semanas. Los resultados mostraron una reducción significativa con un promedio del 20% en el grupo de tirzepatida en comparación al placebo que presentaba un descenso de peso del 3,1%, la diferencia de medias en la pérdida de peso a las 72 semanas fue entre 11% a 17% para tirzepatida en los grupos de 5 mg, 10 mg y 15 mg vs placebo, los valores fueron significativos a favor del fármaco (14).

El estudio de Rosenstock et al, se centró en pacientes con DM2 que no recibieron terapia inyectable y no lograron controlar adecuadamente su condición con dieta y ejercicio. Se observó una pérdida de peso significativa para el grupo de tirzepatida que presentó una reducción entre 7 a 9 kg en los grupos de 5 mg, 10 mg y 15 mg frente a una reducción de 0.7 kg en el grupo placebo P = <0.0001 (19).

Por último, el estudio de Aronne et al. incluyó 670 participantes asignados aleatoriamente para recibir tirzepatida o placebo, junto con un déficit de 500 kcal/día y actividad física por 88 semanas. El régimen de tratamiento inició con una dosis de 2,5mg, que

se incrementó cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis final. Al finalizar las 88 semanas se registró una pérdida de peso significativa para los pacientes que recibían el fármaco con una diferencia media de peso de -15.8 kg (-17.3 a -14.3), P < 0,001 para tirzepatida vs placebo (20).

Se incluyeron 5 estudios para evaluar la pérdida de peso asociada a semaglutida (21–25). En el caso de Wilding et al., 1961 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir semaglutida 2.4mg o placebo. La pérdida de peso por grupos fue mayormente favorable para el grupo de semaglutida con relación al placebo, esto fue acompañado de un déficit calórico de 500 kcal/día y actividad física durante 88 semanas (21).

El estudio de Lincoff et al., incluyó 17.604 participantes mayores de 45 años con obesidad y enfermedades cardiovasculares, tratados con semaglutida 2,4mg o placebo durante 104 semanas. Se observó una pérdida de peso significativa de -9,39 % para semaglutida frente a -0,88 % para placebo (22).

Rubino et al, un estudio de 68 semanas de duración donde se administró semaglutida subcutánea 2,4mg frente a placebo, acompañados de déficit calórico y actividad física, presentó una diferencia media significativa en el peso de -13.2 kg (-14.3 a -12.0), P= <.001 a favor de semaglutida 2,4mg vs placebo (23).

Garvey et al., un estudio de 304 participantes de los cuales 152 fueron asignados para recibir semaglutida y el resto placebo. Los que recibieron el fármaco presentaron una pérdida de peso mayor y favorable en comparación con el grupo placebo, la diferencia de media de peso fue de -12.9kg entre los grupos, en un contexto de déficit calórico, actividad física acompañado de un registro diario de las actividades (25).

Por último, el estudio de Kosiborod et al., analizó los efectos de semaglutida en los estudios PASO 1 (Wilding et al.) y PASO 4 (Rubino et al.), pero no se reportaron cambios significativos en la pérdida de peso por grupo (fármaco o placebo) ni en la diferencia de medias, ya que estos datos están detallados en los estudios previamente mencionados (21,23,24).

En la tabla 2 se detallan los resultados sobre la pérdida de peso por grupo reportada en cada estudio. Los estudios que no son mencionados no reportan datos sobre la pérdida de peso.

Pérdida de peso del 5%, 10%, 15% y 20%.

Los participantes que recibieron liraglutida en el estudio de Gudbergsen et al., tenían más posibilidades de perder un 5% y un 10% o más del peso corporal inicial que en aquellos que recibieron placebo. De un total de 156 participantes, el 35,0% (28 participantes) que fueron tratados con liraglutida tuvieron una pérdida del 5% o más frente al 17,1% (13 participantes) del grupo placebo. En cuanto a la pérdida de peso del 10% o más el 21,3% (17 participantes) de los participantes de liraglutida alcanzaron este umbral, en comparación con 9,6% (7 participantes) en el grupo placebo (16).

En el estudio de Wadden et al, la posibilidad de pérdida de peso era de 5% al 15% por encima del peso inicial, el 61,5% de los participantes con liraglutida 3,0mg en comparación con el 38,8% del grupo placebo tuvieron una pérdida del 5% de peso. En cuanto a la pérdida del 10% y 15% o más se presentaban pérdidas significativas para el grupo de liraglutida 3,0mg frente a placebo (30,5% y 18,1% frente al 19.8% y 8.9%) respectivamente (17).

Tronieri et al no refiere datos sobre la pérdida de peso mayor al 5%, 10% o 15%, ya que es un análisis post hoc del estudio de Wadden et al. (17,18).

Jastreboff et al, es un estudio sobre tirzepatida en el cual los participantes tenían posibilidad de 5%, 10%, 15% o 20% o más de pérdida de peso en las 3 dosis indicadas. Entre el 85 al 90% de los participantes con tirzepatida tuvieron una pérdida de 5% o más en comparación con el 34,5% de los participantes en el grupo placebo. Para la pérdida de peso del 10% o más fue del 68% al 83% en comparación a 18% del grupo placebo (14). Con relación a la pérdida de peso del 15% y 20% los porcentajes están indicados en la tabla 3.

Rosenstock et al, evaluó la eficacia y la seguridad de tirzepatida en dosis de 5mg, 10mg y 15mg en comparación al placebo durante 40 semanas y el mismo presento una pérdida de peso en el 5%, 10% o 15% más en comparación a los otros estudios (19).

Durante un periodo de 68 semanas, Aronne et al., evaluaron la eficacia del tratamiento con tirzepatida para el mantenimiento o reducción de peso en pacientes con OB. Se evidenció que el 97% de los pacientes tratados con tirzepatida lograron una reducción del 5% o más. En cuanto a la pérdida del peso del 10% o más, el 92% de los pacientes en el grupo del fármaco alcanzaron el umbral. Así mismo el 84% de los pacientes lograron una disminución del 15% en su peso, mientras que para la reducción de 20% o más se reportó un 96% en el grupo de tirzepatida, superando significativamente en porcentaje al grupo placebo. No se discrimina según dosis de fármaco (20).

Con respecto a los estudios que brindan información sobre la semaglutida 2,4 mg, Wilding et al., Rubino et al., y Garvey et al., refieren datos sobre la pérdida de peso del 5% al 20% o más (21,23,25).

Lincoff et al, no refiere datos sobre la pérdida del peso mayor al 5% o más en los diferentes grupos, semaglutida 2,4mg o placebo (22).

Kosiborod et al, es un análisis post hoc, de los artículos de Wilding et al. y Rubino et al., el mismo no refiere datos de la pérdida de peso ya que están indicados en los estudios previamente mencionados (21,23,24).

En la tabla 2 se presentan los resultados de la pérdida de peso de cada fármaco, así como la diferencia con el placebo. Los estudios no mencionados en esta tabla no reportaron datos sobre la pérdida de peso ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% ni ≥ 20%.

Tabla 2. Resultados según la pérdida de peso.

Estudio	Pérdida de peso promedio en cada grupo (kg o %)	Diferencias de medias	Cantidad de pacientes con pérdida de peso ≥ 5%	Cantidad de pacientes con pérdida de peso ≥ 10 %	Cantidad de pacientes con pérdida de peso ≥ 15%	Cantidad de pacientes con pérdida de peso ≥ 20%
Gudbergsen, 2021 (16)	Liraglutida 3,0mg: -2,8 kg Placebo: 1,2 kg	Liraglutida 3,0 mg vs Placebo: -3,9 kg (IC del 95%: -6,9; -1,0 kg). P= 0,008	Liraglutida 3,0mg n= 28 (35,0%) Placebo: n=13 (17,1%) P = 0,024	Liraglutida 3,0 mg n= 17 (21,3%) Placebo: n=7 (9,6%) P = 0,10	No refiere datos.	No refiere datos.
Wadden, 2020 (17)	Liraglutida 3,0 mg: -7,5 % Placebo: -4,0 %	Liraglutida 3,0mg vs Placebo: -3,4 % [-5,3 % a -1,6 %] P = 0,0003.	Liraglutida 3,0 mg: 61,5% Placebo: 38,8% (IC del 95%: 2,5 [1,5%-4,1%] P = 0,0003)	Liraglutida 3,0 mg: 30,5% Placebo: 19,8% IC del 95%: 1,8 [1,30%;3,1%] P = 0,0469	Liraglutida 3,0 mg: 18,1% Placebo: 8,9% (IC del 95%: 2,3 [1,1%;4,7%] P = 0,0311)	No refiere datos.
Tronieri, 2020 (18)	Liraglutida 3,0 mg: 11,1% Placebo: 6,5%	Liraglutida 3,0 mg vs Placebo: 4,6 % IC del 95 %: -6,5 a -2,8 p < 0,0001	No refiere datos.	No refiere datos.	No refiere datos.	No refiere datos.

Jastreboff, 2022 (14)	Tirzepatida: 5 mg: -15.0 % 10 mg: -19,5 % 15 mg: -20.9 % Placebo: -3.1%	Tirzepatida: 5 mg vs placebo -11.9% (-13.4 a -10.4) 10 mg vs placebo -16.4% (-17.9 a -14.8) 15 mg vs placebo -17.8% (-19.3 a -16.3)	Tirzepatida: 5 mg n=630 85.1 % (81.6 a 88.6) 10 mg: n=636 88.9 % (85.9 a 91.9) 15 mg: n=630 90.9 % (88.0 a 93.8) Placebo: n= 643 34.5 % (29.8 a 39.2)	Tirzepatida 5 mg n=630 68.5 % (64.5 a 72.5) 10 mg: n=636 78.1% (74.4 a 81.7) 15 mg: n=630 83.5% (80.0 a 86.9) Placebo: n= 643 18.8% (14.9 a 22.7)	Tirzepatida 5 mg n=630 48.0% (43.9 a 52.1) 10 mg: n=636 66.6% (62.6 a 70.6) 15 mg: n=630 70.6% (66.7 a 74.5) Placebo: n= 643 8.8% (5.9 a 11.7)	Tirzepatida 5 mg n=630 30.0% (26.4 a 33.6) 10 mg: n=636 50.1% (46.0 a 54.2) 15 mg: n=630 56.7% (52.6 a 60.8) Placebo: n= 643 3.1% (1.1 a 5.1)
Rosenstock, 2021 (19)	Tirzepatida 5mg: -7.0 kg, (0.5) 10mg: -7.8 kg, (0.5) 15mg: -9.5 kg, (0.5) Placebo: -0.7 kg (0.6)	Tirzepatida 5 mg vs placebo: -6.3 kg (-7.8 a -4.7) P < 0.0001 10 mg vs placebo: -7.1 kg, (-8.6 a -5.5) P =< 0.0001 15 mg vs placebo: -8.8 kg (-10.3 a -7.2)	Tirzepatida: 5 mg: 81 (67%) 10 mg: 92 (78%) 15 mg: 89 (77%) Placebo: 16 (14%)	Tirzepatida 5 mg: 37 (31%) 10 mg: 47 (40%) 15 mg: 55 (47%) Placebo: 1 (1%)	Tirzepatida 5 mg: 16 (13%) 10 mg: 20 (17%) 15 mg: 31 (27%) Placebo: 0	No refiere datos.

		P= <0.0001				
Aronne, 2023 (20)	Tirzepatida: -4.7 kg Placebo: 11.1 kg	Tirzepatida vs Placebo: -15.8 kg (-17.3 a -14.3) P < 0,001	Tirzepatida: n= 326 (97.3%) Placebo: n= 235 (70.3%)	Tirzepatida: n=309 (92.1 %) Placebo: n= 155 (46.2 %)	Tirzepatida: n= 282 (84.1%) Placebo: n= 87 (25.9%)	Tirzepatida: n=233 (69.5%) Placebo: n= 42 (12.6%)
Wilding, 2021 (21)	Semaglutida 2,4 mg: –14.85 % Placebo: –2.41 %	Semaglutida 2,4 mg vs Placebo: -12.44 % (-13.37 a -11.51) P= <0.001	Semaglutida 2,4 mg: n=1047 (86.4%) Placebo: n= 182 (31.5%)	Semaglutida 2,4 mg: n=838 (69.2%) Placebo: n=69 (12.0%)	Semaglutida 2,4 mg: n=612 (50.5%) Placebo: n=28 (4.9%)	Semaglutida 2,4 mg: n=388 (32.0%) Placebo: n=10 (1.7%)
Lincoff, 2023 (22)	Semaglutida 2,4 mg: -9,39 % Placebo: -0,88 %	Semaglutida 2,4 mg vs Placebo: -8,51 %; (-8,75 a -8,27).	No refiere datos.	No refiere datos.	No refiere datos.	No refiere datos.
Rubino, 2021 (23)	Semaglutida 2,4 mg: -7.1 kg Placebo: 6.1 kg	Semaglutida 2,4 mg vs Placebo: -13.2kg (-14.3 a -12.0) P= <.001	Semaglutida 2,4 mg: 88,7 % Placebo: 47,6 %,	Semaglutida 2,4 mg: 79,0 % Placebo:20,4 %,	Semaglutida 2,4 mg: 63,7 % Placebo: 9,2 %	Semaglutida 2,4 mg: 39,6 % Placebo: 4,8 %,
Garvey, 2022 (25)	Semaglutida 2,4mg: –16,1 kg Placebo: –3,2 kg	Semaglutida 2,4 mg vs Placebo: –12,9kg (–16,1 a –9,8)	Semaglutida 2,4 mg: n=111 (77,1%) Placebo: n=44 (34,4%)	Semaglutida 2,4 mg: n= 89 (61, 8%) Placebo: n= 17 (13, 3%)	Semaglutida 2,4 mg: n= 75 (52, 1%) Placebo: n= 9 (7, 0%)	Semaglutida 2,4 mg: n= 52 (36,1%) Placebo: n=3 (2,3%)

				OR 7, 2 (4,0 a 13,2). P < 0,0001	OR 9, 4 (4, 4 a 20,0). P < 0,0001	Or 12,8 (3,9 a 41,9)
Kosiborod, 2022. (24)	No refiere datos.					

ETD: diferencia de tratamiento estimada
Fuente de elaboración: propia

Parámetros cardiometabólicos.

Seis estudios documentaron modificaciones en los parámetros cardiometabólicos, que incluyen HbA1c, glucemia, HTA, colesterol total, HDL y LDL. Los mismos son 1 estudio de liraglutida 3,0mg (Wadden et al), 2 estudios de tirzepatida (Jastreboff et al. Aronne et al) y 3 estudios de semaglutida 2,4mg (Wilding et al. Garvey et al. Kosiborod et al). A continuación, se presentan los cambios más relevantes observados en cada uno (14,17,20,21,24).

Los estudios de Jastreboff et al y Aronne et al, señalan que el tratamiento con tirzepatida está asociado con beneficios en los parámetros cardiometabólicos, especialmente los cambios en la glucemia y HbA1c. Los participantes, que al inicio del estudio presentaban prediabetes, lograron alcanzar normoglucemia al finalizar el mismo. Además, se observaron cambios significativos en los niveles de colesterol total, LDL y HDL, HbA1c, así como en los triglicéridos, cuyos detalles se presentan en la tabla 3 (14,20).

En relación con los efectos de la semaglutida 2,4mg, tres estudios muestran cambios en los valores, principalmente destacan en la glucemia y HbA1c en relación con el resto de los resultados. En el estudio de Wilding et al, los participantes presentaban prediabetes al inicio del estudio y mostraron mejoras significativas, con valores de -8.35 mg/dl frente -0.48 mg/dl en la glucemia para los grupos del fármaco frente al placebo, y con valores de -0.52% frente al -0.17% en HbA1c para los grupos de semaglutida y placebo respectivamente al finalizar el mismo (21).

Kosiborod et al, analizó los cambios cardiometabólicos en 68 semanas de los estudios de Wilding et al y Rubino et al, PASO 1 y PASO 4 respectivamente, en el caso de Rubino et al., el mismo no incluía datos sobre cambios cardiometabólicos; sin embargo, en su análisis hace referencia a la glucemia, los niveles de colesterol HDL, LDL y triglicéridos. En relación con la HbA1c y el colesterol total no refiere datos. En todos los parámetros mencionados, los resultados fueron favorables para el grupo tratado con semaglutida (21,23,24).

En la tabla 3 se presentan los valores correspondientes a cada estudio. Los estudios no mencionados no reportan datos sobre los parámetros cardiometabólicos.

Tabla 3. Resultados según parámetros cardiometabólicos.

Estudio	Glucemia mg/dl	HbA1c %	Colesterol Total mg/dl	Col- LDL mg/dl	Col - HDL mg/dl	TG mg/dl
Wadden, 2020 (17)	Liraglutida 3,0 mg vs Placebo: -4,14 a 0,18 [CI del 95%: -4,14 (-6,48 a -1.98) P = 0,0002]).	Liraglutida 3,0 mg vs Placebo: -2,83 a -1.03 CI del 95%: -1,75 (-3,55 a -0,67) P = 0,0008	Liraglutida 3,0 mg vs Placebo: -1.54 a 2.32 ETD -3.86 (-10.05 a 2.32) P= 0,2163	Liraglutida 3,0 mg vs Placebo: -1.54 a 1.54 ETD -2.7 (-8.12 a 2.32) P= 0,2700	Liraglutida 3,0 mg vs Placebo: 1.93 a 1.16 ETD 0.77 (-0.77 a 2.70) P= 0,3323	Liraglutida 3,0 mg vs Placebo: -15,05 a -4,29 ETD -10.62 (23.01 a 1.77) P= 0.0951
Jastreboff, 2022 (14)	Tirzepatida: 5 mg: 7.7 (-8.6, -6.8) 10 mg: -9.7 (-10.7, -8.8) 15 mg: -10.6 (-11.5, -9.6) Placebo: 0.9 (-0.1, 1.9)	Tirzepatida: 5 mg: -0.40 (-0.42, -0.38) 10 mg: -0.49 (-0.51, -0.47) 15 mg: -0.51 (-0.53, -0.49) Placebo: -0.07 (-0.09, -0.05)	Tirzepatida: 5 mg: -4.9 (-6.2, -3.7) 10 mg: -5.6 (-6.8, -4.4) 15 mg: -7.4 (-8.6, -6.2) Placebo: -1.1 (-2.5, 0.2)	Tirzepatida: 5 mg: -5.3 (-7.2, -3.4) 10 mg: -6.6 (-8.5, -4.7) 15 mg: -8.6 (-10.5, -6.8) Placebo: -0.9 (-3.0, 1.3)	Tirzepatida: 5 mg: 7.0 (5.5, 8.5) 10 mg: 8.6 (7.1, 10.1) 15 mg: 8.2 (6.7, 9.7) Placebo: 0.2 (-1.2, 1.7)	Tirzepatida: 5 mg: -24.3 (-26.6, -22.0) 10 mg: -27.0 (-29.3, -24.7) 15 mg: -31.4 (-33.5, -29.3) Placebo: -6.3 (-9.3, -3.3)
Aronne, 2023 (20)	Tirzepatida: -10.6 (-11.6 a -9.6)	Tirzepatida: -0.57 (-0.60 a -0.54)	Tirzepatida: -5.0 (-6.6 a -3.4)	Tirzepatida: -5.2 (-7.6 a -2.8)	Tirzepatida: 12.3 (10.2 a 14.4)	Tirzepatida: -33.3 (-36.0 a -30.6)

	Placebo: -1.7 (-2.8 a -0.6) Diferencia: -8.9 (-10.4 a -7.4) P= <.001	Placebo: -0.22 (-0.26 a -0.18) Diferencia: -0.34 (-0.39 a -0.29) P= <.001	Placebo: 2.2 (0.4 a 4.0) Diferencia: -7.0 (-9.3 a -4.7) P= <.001	Placebo: 2.6 (-0.1 a 5.3) Diferencia: -7.6 (-10.9 a -4.2) P= <.001	Placebo: 9.4 (7.3 a 11.5) Diferencia: 2.6 (-0.1 a 5.4) P= .064	Placebo: -15.3 (-18.9 a -11.7) Diferencia: -21.2 (-25.8 a -16.4) P= <.001
Wilding, 2023 (21)	Semaglutida 2,4 mg: –8.35 Placebo: –0.48 CI del 95%: –7,87 (–9,04 a –6,70)	Semaglutida 2,4 mg: –0.52 Placebo: –0.17 CI del 95%: –0,34 (–0,39 a –0,29)	Semaglutida 2,4 mg: 0.97 Placebo: 1.00 CI del 95%: 0,97 (0,95 a 0,98)	Semaglutida 2,4 mg: 0.97 Placebo: 1.01 CI del 95%: 0,96 (0,94 a 0,98)	Semaglutida 2,4 mg: 1.05 Placebo: 1.01 CI del 95%: 1,04 (de 1,02 a 1,05)	Semaglutida 2,4 mg: 0.78 Placebo: 0.93 CI del 95%: 0,84 (0,81 a 0,87)
Garvey, 2022 (25).	Semaglutida 2,4 mg: –0,4 (0,05) Placebo: 0,1 (0,06) ETD –0,5 (–0,7 a –0,4)	Semaglutida 2,4 mg: 0,4% (0,03) Placebo: –0,1% (0,03) ETD –0,3 (–0,4 a –0,3)	Semaglutida 2,4 mg: –3,3% Placebo: 1,4% Diferencia porcentual relativa estimada: –4,6 (–8,4 a –0,6)	Semaglutida 2,4 mg: –6,1% Placebo: –2,7% Diferencia porcentual relativa estimada: –3,4 (–9,1 a 2,6)	Semaglutida 2,4 mg: 9,6% Placebo: 8,1% Diferencia porcentual relativa estimada 1,3 (–3,9 a 6,9)	Semaglutida 2,4 mg: –19,0% Placebo: 3,7% Diferencia porcentual relativa estimada: –21,9 (–29,8 a –13,2)
Kosiborod, 2022 (24).	Semaglutida 2,4 mg: - 0.8 (-1.7, 0.1) Placebo: 6.7 (4.9, 8.6) ETD (IC del 95%:	No refiere datos	No refiere datos	Semaglutida 2,4 mg: 1% (-1, 3) Placebo: 8% (5, 10) ETD (IC del 95%: –6% [–9, –3];	Semaglutida 2,4 mg: 0% (-2,2) Placebo: 10% (6,11) ETD (IC del 95%: –8% [–10, –5];	Semaglutida 2,4 mg: –6% [–9, –2] Placebo: 15% [7, 23] ETD (IC del 95%: –18% [–24, –11]

	–7,5 [–9,6, –5,4]) P= <.001			p < .001	p < .001	p < .001

ETD: diferencia de tratamiento estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos.

Fuente de elaboración: propia

Efectos adversos

En nueve estudios se documentaron datos sobre los efectos adversos (EA) asociados con los tratamientos. Los eventos más frecuentemente reportados fueron los gastrointestinales (GI), incluyendo náuseas, vómitos, constipación, diarrea y dolor abdominal. La mayoría fueron de gravedad leve a moderada y transitorios. Ocho estudios indicaron los EA que llevaron a la interrupción de tratamiento. Además, 3 estudios informan sobre los pacientes que presentaron COVID-19, los mismos fueron realizados durante la etapa de pandemia, por lo que se esperaba un impacto en la incidencia de los efectos adversos (14,16,17,19–23,25).

En los estudios sobre liraglutida 3,0 mg, Gudbergsen et al., evaluaron a 156 participantes de los cuales el 3% presentaron síntomas GI. En dicho estudio se reportaron eventos adversos graves incluyendo colecistitis, síntomas GI agudos o enfermedades cardiacas, así como otros EA graves ocurridos durante el tratamiento como trastornos GI, colecistitis, incidentes cardíacos, fractura de húmero y parálisis de pie.

Wadden et al., evaluaron a 328 participantes que informaron EA de tipo GI. Así mismo este estudio reportó la cantidad de EA que conducen a la interrupción del tratamiento los cuales pueden ser de tipo gastrointestinales, respiratorios y cardíacos entre otros (16).

En el estudio de Rosenstock et al, se destacan efectos adversos de tipo gastrointestinales que afectan principalmente a los grupos de los fármacos en las diferentes dosis, con la presencia de náuseas, vómitos, diarreas, así como los EA que conducen a la interrupción del tratamiento (19).

Jastreboff et al., refieren los EA de tipo GI, así como destaca los EA emergentes durante el tratamiento, casos que se asocian al COVID 19, el cual afectó entre un 13% y 15% de los participantes en cada grupo por igual, de la misma manera que Aronne et al, además de reportar EA en los diferentes grupos, reportan los EA que conducen a la interrupción del tratamiento, e indicó que uno de los efectos adversos emergentes ocurridos durante el tratamiento fue la presencia de COVID-19 el cual afectó las 14% y 15% en los grupos de tirzepatida y placebo, respectivamente (14).

Los artículos que analizan el efecto de la semaglutida 2,4mg en comparación al placebo identifican que dentro de los EA los más remarcados eran los GI, en todos se destaca un porcentaje superior para los grupos que recibieron semaglutida 2,4mg. Además, se reportan los EA que conducen a la interrupción del tratamiento en dichos grupos. Por su parte

Garvey et al., también refiere la cantidad de pacientes que presentaron COVID-19 durante el tiempo de tratamiento (21–23,25). La tabla 4 detalla los resultados de los eventos adversos.

Tabla 4. Resultados según eventos adversos

Estudio	Eventos comunes	Otros eventos
Gubergsen, 2021 (16).	Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, constipación) Liraglutida 3,0 mg: n=264 (3.49) Placebo: n=144 (2.05) (IC del 95 %: 1.44 (0.90 a 1.97))	Eventos adversos graves surgidos durante el tratamiento: Gastrointestinales, colecistitis, incidentes cardíacos, fractura de húmero y parálisis de pie. Liraglutida 3,0 mg: n=4 (0.05) Placebo n=9 (0.13) (IC del 95%: -0.08 (-0.17 a 0.02))
Wadden, 2020 (17).	Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, constipación) Liraglutida 3,0 mg: n=101 (71.1%) Placebo: n=68 (48.6%)	EA que conducen a la interrupción del tratamiento: Liraglutida 3,0 mg: n=12 (8.5%) Placebo: n=6 (4.3%)
Tronieri, 2020 (18)	No se reportan datos	No se reportan datos
Jastreboff, 2022 (14)	Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) Tirzepatida 5mg: n=510 (81.0) Tirzepatida 10mg: n=520 (81.8) Tirzepatida 15mg: n=497 (78.9) Placebo: n=463 (72.0)	Efecto adverso emergente: Covid-19 (problemas respiratorios): Tirzepatida 5mg: n=94 (14.9) Tirzepatida 10mg: n=98 (15.9) Tirzepatida 15mg: n=82 (13) Placebo: n=90 (14.0) EA que conducen a la interrupción del tratamiento: Tirzepatida 5mg: n=27 (4.3%) Tirzepatida 10mg: n=45 (7.1%)

		Tirzepatida 15mg: n=39 (6.2%) Placebo: n=17 (2.6%)
Rosenstock, 2021 (19).	Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) Tirzepatida 5mg: n= 83 (69%) Tirzepatida 10mg: n=81 (67%) Tirzepatida 15mg: n=77 (64%) Placebo: n=76 (66%)	EA que conducen a la interrupción del tratamiento: Tirzepatida 5mg: n= 4 (3%) Tirzepatida 10mg: n=6 (5%) Tirzepatida 15mg: n=8 (7%) Placebo: n=3 (3%)
Aronne, 2023 (20)	Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) Tirzepatida: n=202 (60.3%) Placebo: n=187 (55.8%)	Evento adverso emergente: covid-19 (problemas respiratorios): Tirzepatida n=47 (14,0%) Placebo: n=50 (14.9%) EA que conducen a la interrupción del tratamiento: Tirzepatida n=6 (1.8%) Placebo: n=3 (0.9%)
Wilding, 2021 (21)	Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) Semaglutida 2,4 mg: n=59 (4,5%) Placebo: n=5 (0,8%)	EA que conducen a la interrupción del tratamiento: Semaglutida 2,4 mg: n=92 (7.0%) Placebo: n=20 (3.1%)
Lincoff, 2023 (22)	Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) Semaglutida 2,4 mg: n=342 (3,9) Placebo: n=323 (3,7)	EA que conducen a la interrupción del tratamiento: Semaglutida 2,4 mg: n=1461 (16.6%) Placebo: n=718 (8.2%)

	P= 0,48	
Rubino, 2021 (23)	Trastornos gastrointestinales: (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) Semaglutida 2,4 mg: n=224 (41,9%) Placebo: n=70 (26,1%)	EA que conducen a la interrupción del tratamiento: Semaglutida 2,4 mg: n=13 (2.4%) Placebo: n=6 (2.2%)
Garvey, 2022 (25)	Trastornos gastrointestinales: (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) Semaglutida 2,4 mg: n= 125 (82,2%) Placebo: n=82 (53,9%)	EA GI que conducen a la interrupción del tratamiento: Semaglutida 2,4 mg: n=6 (3.9%) Placebo: n=1 (0.7%) Evento adverso emergente: Covid-19 (problemas respiratorios): Semaglutida 2,4 mg: n=16 (10.5%) Placebo: n=8 (5.3%)

EA: efectos adversos; GI: gastrointestinales; (n=): número de participantes.
Fuentes de elaboración: propia

DISCUSIÓN

Según los artículos analizados, los tres fármacos presentan diferencias, aunque se observan similitudes en diversas características de los ensayos clínicos incluidos. Se evaluó la eficacia y seguridad de la liraglutida (3,0 mg), semaglutida (2,4 mg) y tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg) en comparación al placebo. Se observaron diferencias significativas a favor de los fármacos en cuanto a la pérdida de peso en adultos con OB, que presentan al menos una comorbilidad asociada al peso, la cual puede ser expresada tanto en kg o porcentajes.

En el caso de la liraglutida (3,0mg), la pérdida de peso varía entre -2.8 kg o -7% a 11%. Para la tirzepatida en sus dosis de 5 mg, 10mg y 15mg, la pérdida fluctúa entre un -4 kg a -7 kg o entre -15% a -20%. En el caso de la semaglutida (2,4 mg), la reducción oscila entre un -9% a -14% o -7 kg a -16 kg. Por otro lado, en el grupo placebo, algunos estudios registraron pérdidas mínimas o ganancias con variaciones entre +1 kg o entre -4% a 6% para liraglutida, entre -0.7% a 11% para la tirzepatida y con una diferencia entre -0.8% a -2.5% o entre -3 kg a 6 kg para la semaglutida (14,16–25). La tirzepatida, en su dosis de 15 mg, demostró una pérdida significativa de peso de hasta -20% o -9.5 kg, en comparación con el placebo, que presentó una pérdida de solo -3% o entre -0.7 kg a 11 kg (14,19,20).

En estudios previos, los participantes tratados con el fármaco correspondiente mostraron una disminución de peso superior a la estimada, lo que implicó una mayor probabilidad de perder al menos el 5% o más de su peso corporal inicial, umbral considerado clínicamente significativo para la salud metabólica según estudios previos (6,9). Se observó una diferencia entre el 61% al 35% en el grupo de liraglutida frente al 38% al 17% en el grupo placebo. En el caso de la semaglutida, la diferencia fue entre el 87% y el 77% frente al 47 y 34% en el grupo placebo (14,16,17,17,19–21,25). Dentro del grupo de tirzepatida, con tres dosis diferentes, se destacaron los cambios más significativos la dosis de 15mg, con valores entre el 88% al 77% frente al 34% a 14% en los grupos de tirzepatida y placebo respectivamente (14,19).

La mayoría de los participantes que recibieron el fármaco, especialmente la tirzepatida en dosis de 15 mg, experimentaron una reducción media del peso corporal de un 10%, 15% o 20% o más, alcanzando un 84%, 71% y 57%, respectivamente. Estos cambios se asocian con beneficios adicionales en parámetros cardiometabólicos (14). Dichas reducciones podrían ser necesarias para mejorar ciertas complicaciones asociadas como la prediabetes presente en los pacientes. De manera similar, los estudios sobre semaglutida indican una

reducción del 10% al 20% en el peso corporal frente al placebo, desde un 79% al 32% en el grupo tratado con semaglutida, frente al 20% al 1,7% en el grupo placebo, respectivamente. Estos resultados sugieren que la disminución del riesgo cardiometabólico es proporcional a la cantidad de peso perdido (21,23,25). En el caso de liraglutida solo dos estudios demostraron pérdidas de 10% o más de peso (16,17), y uno de ellos evidenció pérdida de peso de 15% o más (17).

Diversos artículos incluidos en esta revisión se centran en el análisis de los efectos cardioprotectores, así como parámetros de HbA1c, glucemia, colesterol total, LDL, HDL y TG, los cuales pueden indicar una reducción en los riesgos cardiovasculares asociados a la OB. Entre los cambios más significativos se destaca la reducción de los valores de glucemia y HbA1c. Se observaron diferencias significativas en los valores de glucemia, con una reducción de -4,14 a 0,18 mg/dl, y en los valores de HbA1c, con una disminución de -2,83 a -1.03% de para liraglutida en comparación con el placebo respectivamente. En el grupo tratado con tirzepatida, el cambio más significativo se produjo en la dosis de 15mg, con valores promedio de -10,6 vs 0.9 mg/dl en glucemia, y -0,51 vs 0,07% en HbA1c, en los grupos de tirzepatida frente a placebo, (14,17). En el caso de la semaglutida, los cambios más destacados fueron -8.35 vs -0.48 mg/dl en glucemia, y -0,52 vs -0.17% en HbA1c, en el grupo de semaglutida frente placebo respectivamente (21). Estos cambios pueden atribuirse a los efectos directos de los fármacos sobre el control glucémico, como es el caso de los estudios con liraglutida y semaglutida, que incluyeron pacientes con diabetes no tratada farmacológicamente, tal como ocurre en los estudios con tirzepatida (14,17,21).

Los efectos adversos evaluados en los estudios fueron predominantemente GI, incluyendo vómitos, náuseas, constipación, diarrea y dolor abdominal, en su mayoría de gravedad leve a moderada (14,16,17,19–23,25), de la misma manera que se observó en otros estudios previos (4,9,10). Asimismo, se reportaron cantidad de participantes con EA emergentes durante el tratamiento y así como aquello que condujeron a la interrupción de este. En relación con los EA emergentes se observa en el grupo tirzepatida frente a placebo porcentajes similares en la presencia de síntomas GI. Por otro lado, los estudios de Gudbergsen et al. Y Aronne et al., sobre tirzepatida (14,20) y Garvey et al., semaglutida (25), mencionaron la presencia de participantes con COVID-19, quienes presentaron problemas respiratorios derivados de la enfermedad. Este hallazgo está relacionado con el período en el que se realizaron los estudios, entre 2019 y 2023.

Las variaciones observadas en los resultados de los diferentes estudios pueden atribuirse al tipo de intervención en el estilo de vida, el cual constituye la base de todos los

tratamientos según las recomendaciones (2). Tronieri et al, Rubino et al y Garvey et al, utilizaban programas de terapia conductual intensiva, déficits calóricos y la actividad física. Una de las intervenciones destacadas en los estudios de semaglutida y liraglutida fue el uso de registro de la ingesta, los cuales podrían proporcionar datos más precisos (18,23,25).

En cuanto a la administración de los fármacos, al inicio del tratamiento, las dosis iniciales eran más bajas, las cuales iban en aumento progresivamente a lo largo del estudio, dependiendo de la tolerancia individual de los participantes. Esta estrategia podría representar una limitación para evaluar el efecto de los fármacos, dado que la variabilidad en la tolerancia entre los participantes de los diferentes estudios podría influir en los resultados obtenidos (16,17,20,22,23).

Una limitación frecuente en los estudios incluidos fue su duración. En el caso de la liraglutida, el tiempo de intervención osciló entre 52 y 56 semanas; para la tirzepatida, entre 40 a 88 semanas; y para la semaglutida, entre 68 a 104 semanas. Estos hallazgos infieren que, debido a la mayor duración del tratamiento, semaglutida y tirzepatida mostraron resultados más destacados en cuanto a la pérdida de peso (14,19–23,25).

Si bien se observa cierta homogeneidad en cuanto al déficit calórico y la actividad física, es posible que no todos los estudios reflejen adecuadamente las necesidades individuales de los participantes. Existe una falta de información sobre la evaluación de la adherencia a las intervenciones. Cabe señalar que, en general, se recomendaba un déficit calórico establecido de 500 kcal/día para tirzepatida y semaglutida, mientras que para la liraglutida el rango varió entre 800 y 1800 kcal/día, dependiendo del peso del paciente. De igual manera, se indicaba la realización de al menos 150 minutos de actividad física semanal, y en algunos estudios, los participantes recibieron asesoramiento. Aunque estos factores no pueden justificar por completo la pérdida de peso observada, conocer el nivel de cumplimiento podría favorecer la comprensión del proceso de reducción de peso.

Una limitación importante en algunos ensayos es que incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares o con prediabetes. Aunque estos estudios evaluaban los cambios en los parámetros cardiometabólicos o en la reducción de glucemia, no permitían la comparación de los valores en pacientes sin enfermedades cardiovasculares preexistentes (19,20,22,23).

Es relevante señalar que en los artículos revisados se evidencia que la pérdida de peso reduce el riesgo de presentar comorbilidades, así como la mejora en los parámetros cardiometabólicos. Sin embargo, la administración de estos medicamentos puede presentar mayor efecto adverso (14,17,20,21,24,25). En la vida cotidiana los pacientes no siempre se

encuentran en un entorno controlado, lo que puede generar irrupciones que afecten la adherencia al tratamiento. Es fundamental realizar una evaluación exhaustiva de aquellos pacientes candidatos para el uso de estos fármacos, considerando que están indicados en aquellos que previamente han seguido un tratamiento nutricional con modificaciones en la dieta y acompañado de actividad física. Además, se debe garantizar un seguimiento a largo plazo para evitar recaídas, prevenir el uso inapropiado del fármaco, y fomentar cambios de hábitos sostenibles en el tiempo, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Considerando que los fármacos han sido aprobados para el tratamiento de OB, y en base a los datos proporcionados por los estudios incluidos en la presente revisión, no es posible emitir una conclusión definitiva respecto a la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos evaluados (liraglutida, tirzepatida y semaglutida). Se requiere de evidencia adicional, especialmente en el caso de la tirzepatida, que es el fármaco ~~de~~ más reciente aprobado. Los tres medicamentos contribuyen al tratamiento para la reducción de peso, y se evalúa su impacto en la mejora en los parámetros cardiometabólico. No obstante, es fundamental considerar los efectos adversos a largo plazo, así como la sostenibilidad de la pérdida de peso y la permanencia de los cambios en los parámetros cardiometabólicos a lo largo del tiempo.

Asimismo, se debe poner un énfasis particular en la educación alimentaria y la recomendación de actividad física, dado que estos aspectos constituyen pilares fundamentales en los estudios que acompañan el uso de los fármacos o el placebo. Un enfoque integral en el cambio de hábitos podría facilitar un descenso de peso sostenible a largo plazo.

Es esencial reconocer el rol del Licenciado en Nutrición y la importancia del trabajo multidisciplinario, con el fin de proporcionar una visión integral a la hora de indicar un tratamiento farmacológico. Este enfoque debe tener en cuenta la eficacia terapéutica sino también la mejora en la calidad de vida del paciente.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflicto de interés en relación con este manuscrito para divulgar.

BIBLIOGRAFIA

1. Organizacion Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 21 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

2. Ministerio de Salud de la Nación. Guia de Practica Clinica Nacional sobre Abordaje Integral de la Obesidad en personas adultas [Internet]. Ministerio de Salud de la Nación; 2023. Disponible en: https://www.fagran.org.ar/wp-content/uploads/2023/11/guia_practica_clinica_nacional_sobre_abordaje_integral_obesidad_personas_adultas_14112023.pdf

3. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, Resultados definitivos [Internet]. Instituto Nacional de estadística y censo (INDEC), secretaria de Gobierno de Salud de la Nación; 2019. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf

4. Ganduglia M, Acosta SO, Minotti L, Maseras M, Kañera A, Salamón D, et al. Farmacoterapia de la obesidad: revisión de revisiones sistemáticas. Diaeta. junio de 2022;40(177):143-59.

5. Ackermann MA, Salinas MV, Torresani M, Cappelletti AM, Cafaro L, Menéndez E, et al. Consenso intersocietario para el tratamiento de la obesidad en adultos en Argentina. Rev Soc Argent Diabetes. 2023;57(2Sup):3-47.

6. Alshahrani O, Almalki MS. The Efficacy of Pharmacotherapy in the Treatment of Obesity in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Cureus. 16(7):e65242.

7. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. Diabetes Ther. enero de 2021;12(1):143-57.

8. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.gob.ar. [citado 6 de octubre de 2024]. Ley 26396/2008. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/

9. Enright C, Thomas E, Saxon DR. An Updated Approach to Antiobesity Pharmacotherapy: Moving Beyond the 5% Weight Loss Goal. J Endocr Soc. 6 de enero de 2023;7(3):bvac195.

10. Tchang BG, Aras M, Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 6 de octubre de 2024]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/

11. Argentina.gob.ar [Internet]. 2023 [citado 6 de octubre de 2024]. Semaglutida: información sobre el registro de la especialidad medicinal. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/noticias/semaglutida-informacion-sobre-el-registro-de-la-especialidad-medicinal

12. Nachón MN, Diez Manglano J, Barrios J, Jiménez MC, Gutiérrez Tudela J, Bruno G, et al. Obesidad y riesgo cardiovascular. Med B Aires. marzo de 2023;83:14-9.

13. Mariam Z, Niazi SK. Glucagon-like peptide agonists: A prospective review. Endocrinol Diabetes Metab. 14 de diciembre de 2023;7(1):e462.

14. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 21 de julio de 2022;387(3):205-16.

15. Willard FS, Douros JD, Gabe MBN, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 5(17):e140532.

16. Gudbergsen H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. febrero de 2021;113(2):314-23.

17. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. Obesity. 2020;28(3):529-36.

18. Tronieri JS, Fabricatore AN, Wadden TA, Auerbach P, Endahl L, Sugimoto D, et al. Effects of Dietary Self-Monitoring, Physical Activity, Liraglutide 3.0 mg, and Placebo on Weight Loss in the SCALE IBT Trial. Obes Facts. 16 de noviembre de 2020;13(6):572.

19. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 10 de julio de 2021;398(10295):143-55.

20. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2 de enero de 2024;331(1):38-48.

21. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Gaal LFV, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 17 de marzo de 2021;384(11):989-1002.

22. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 13 de diciembre de 2023;389(24):2221-32.

23. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 13 de abril de 2021;325(14):1414-25.

24. Kosiborod MN, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Khalid U, et al. Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. Diabetes Obes Metab. 28 de octubre de 2022;25(2):468.

25. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. octubre de 2022;28(10):2083-91.