



Artículo de revisión

Eficacia y seguridad de la liraglutida como tratamiento coadyuvante para disminuir el índice de masa corporal

Efficacy and safety of liraglutide as a adjuvant treatment to reduce the body mass index

Eficácia e segurança do liraglutido como tratamento adjuvante para reduzir o índice de massa corporal

Recibido: 02 | 05 | 2019

Aprobado: 15 | 10 | 2019

DOI: <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i2.2801>.

How to cite:

Hernández-Rodríguez DC. Eficacia y seguridad de liraglutida como tratamiento coadyuvante para disminuir el índice de masa corporal. Rev. salud. Bosque. 2019;9(2):47-55
DOI: <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i2.2801>

Diana Carolina Hernández Rodríguez

orcid.org/0000-0003-0184-745X

EPS Sanitas

Bogotá, Colombia

Correspondencia: dianahernandez12@hotmail.com

Resumen

Introducción. El sobrepeso y la obesidad son condiciones que vienen en aumento en Colombia y en el mundo, lo cual es preocupante ya que generan predisposición para enfermedades que causan alta morbilidad. El tratamiento para estas enfermedades necesita un enfoque multidisciplinario que incluya hábitos saludables con cambios en la dieta, aumento de la actividad física y, en ocasiones, uso de fármacos y cirugía bariátrica como tratamiento coadyuvante. Algunos medicamentos GLP-1 han demostrado eficacia en la pérdida de peso, en especial la liraglutida, un medicamento usado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr mayor control glucémico en adultos con diabetes *mellitus* tipo 2 que también tienen enfermedad cardiovascular.

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad de la liraglutida como medicamento coadyuvante para disminuir el índice de masa corporal (IMC) en personas con sobrepeso (IMC=25-30 kg/m²) y obesidad (IMC>30 kg/m²).

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda en las bases de datos Trip Database, Embase, PubMed, Scopus y Clinical Key sobre estudios que cumplieran los criterios de inclusión y que evaluaran la disminución de peso con el uso de liraglutida.

Conclusiones. La liraglutida es un medicamento que reduce el IMC en personas con sobrepeso y obesidad; sin embargo, presenta efectos adversos que deben ser evaluados, razón por la cual es necesario ampliar la literatura y las líneas de investigación para, de esta manera, tener evidencia clara con la cual sea posible discutir su eficacia y seguridad como tratamiento coadyuvante en personas con sobrepeso.

Palabras clave: Liraglutida; Sobrepeso; Obesidad; Eficacia; Seguridad

Abstract

Introduction: Overweight and obesity are two conditions that have been increasing in Colombia and worldwide, what is worry in about this is the predispose that illness can cause high mortality and mobility. Treatment of overweight and obesity needs multidisciplinary approach in which should be included healthy habits with change in diet and increase physical activity, sometimes the use of medications and bariatric surgery can be taken in mind as adjuvant therapy. Different characteristics have been demonstrated in medications like GLP-1 specially liraglutide for weight loss

Objective: Evaluate the efficacy and safety of liraglutide as a adjuvant medication to reduce the body mass index (BMI) in overweight (BMI: 25-30 Kg / m²) and obesity (BMI:> 30 Kg / m²) worldwide

Materials and methods: We will search for studies in the different databases (TRIP, Embase, Pubmed, Scopus and ClinicalKey), which must meet inclusion criteria and evaluate weight reduction with the use of liraglutide.

Conclusions: Liraglutide is a medicine that reduces BMI in people with overweight and obesity, however, it has adverse effects that must be evaluated. Therefore, the literature and lines of research should be expanded in the future; and in this way have clear evidence to discuss the efficacy and safety of liraglutide as a adjuvant treatment in overweight people.

Keywords: Liraglutide; Overweight; Obesity; Efficacy; Drug Safety.

Resumo

Introdução. Sobrepeso e obesidade são condições que estão aumentando na Colômbia e no mundo, o que é preocupante, pois gera predisposição para doenças que causam alta morbimortalidade. O tratamento para essas doenças requer uma abordagem multidisciplinar que inclua hábitos saudáveis com mudanças na dieta, aumento da atividade física e, às vezes, uso de drogas e cirurgia bariátrica como tratamento adjuvante. Alguns medicamentos para o GLP-1 provaram ser eficazes na perda de peso, especialmente o liraglutido, um medicamento usado como complemento à dieta e ao exercício para obter maior controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2 que também apresentam doenças cardiovasculares.

Objetivo. Avaliar a eficácia e segurança do liraglutido como medicamento adjuvante para reduzir o índice de massa corporal (IMC) em pessoas com sobrepeso (IMC = 25-30 kg / m²) e obesidade (IMC> 30 kg / m²).

Materiais e métodos. Pesquisamos os bancos de dados Trip Database, Embase, PubMed, Scopus e Clinical Key em estudos que atenderam aos critérios de inclusão e que avaliaram a perda de peso com o uso de liraglutido.

Conclusões. O liraglutido é um medicamento que reduz o IMC em pessoas com sobrepeso e obesidade; no entanto, apresenta efeitos adversos que devem ser avaliados, motivo pelo qual é necessário ampliar a literatura e as linhas de pesquisa para, dessa forma, ter evidências claras com as quais é possível discutir sua eficácia e segurança como tratamento adjuvante em pessoas com excesso de peso

Palavras-chave: Liraglutide; Excesso de peso; Obesidade; Eficiência; Segurança

Introducción

Las tasas de sobrepeso y obesidad vienen en aumento en Colombia y en el mundo, lo cual representa un problema importante de salud pública. Según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) 2015, en Colombia “Uno de cada tres jóvenes y adultos tiene sobrepeso” (1), lo que equivale al 37,7% de la población, y “uno de cada cinco es obeso” (1), lo que corresponde al 18,7% de la población. Esta misma encuesta evidencia un aumento del exceso de peso en la población colombiana al pasar de 45,9% en 2005 a 56,4% en 2015 (1). A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que “en 2016, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenía sobrepeso, y el 13% eran obesas” (2).

Dentro de las primeras causas de mortalidad relacionadas con sobrepeso y obesidad se encuentran:

enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial (3). En cuanto a causas de morbilidad relacionadas con estas enfermedades se encuentran: apnea del sueño; afectación del aparato locomotor (osteoartritis y enfermedad degenerativa en articulaciones); predisposición para cáncer de esófago, colon, recto, hígado, vesícula biliar, páncreas y riñón; linfoma no Hodgkin, y mieloma múltiple (4).

Se ha demostrado que al disminuir el 5-10% del peso corporal se pueden llegar a reducir las complicaciones relacionadas con la obesidad y mejorar la calidad de vida (5,6).

Los pilares de tratamiento para el sobrepeso y la obesidad necesitan un enfoque multidisciplinario que incluya nuevos hábitos saludables como cambios en la dieta y aumento de la actividad física. Según la OMS, se debe realizar hasta 300 minutos de actividad física

moderada aeróbica o hasta 150 minutos de actividad física intensa aeróbica durante la semana (7). La Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y obesidad en adultos realizada por el Ministerio de Salud de Colombia también propone incrementar la actividad física aeróbica de intensidad moderada a 300 minutos a la semana y acompañarla de recomendaciones dietarias generadas por personal médico (8).

El uso de fármacos y cirugía bariátrica son terapias coadyuvantes que deben ser prescritas y supervisadas por personal médico (4). Al respecto, la citada guía propone usar tratamiento farmacológico para la reducción de peso en pacientes con sobrepeso y que presenten comorbilidades, y en aquellos con obesidad que quieran disminuir peso pero que no hayan alcanzado los objetivos establecidos a pesar de haber seguido las recomendaciones de hábitos saludables (9).

Algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad son: mayor volumen gástrico, mayor motilidad gástrica y mayor requerimiento de carga calórica para la saciedad, por lo cual estos son puntos clave a tener en cuenta en la terapia de disminución del IMC (9,10). Dentro de los medicamentos que pueden generar estos incrementos se encuentra la liraglutida, un agonista del receptor del polipéptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que pertenece al grupo de miméticos de incretina. Este se administra vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo realizando rotación del sitio de aplicación para evitar lipodistrofia y es usado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr mayor control glucémico en adultos con DM2 (11,12); reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 que también tienen enfermedad cardiovascular, y disminución de peso en personas con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o con IMC ≥ 27 kg/m² y comorbilidades (13,14).

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de la liraglutida como medicamento coadyuvante para disminuir el IMC en personas mayores de 18 años con sobrepeso (IMC=25-30 kg/m²) y obesidad (IMC>30 kg/m²) mediante una breve revisión de la literatura.

Materiales y métodos

Población

Se incluyeron estudios con pacientes mayores de 18 años que tuvieran sobrepeso y problemas relacionados

como diabetes, presión arterial alta, niveles anormales de grasas en sangre, apnea del sueño y obesidad, y que no usaran otro tipo de medicamento que ayude a disminuir de peso.

Intervención

Los estudios debían usar liraglutida a dosis inicial de 0,6 mg por semana hasta llegar a la dosis recomendada de 3,0 mg una vez al día a partir de la quinta semana.

Comparadores

Los comparadores considerados fueron dieta y ejercicio referidos por la OMS: hasta 300 minutos de actividad física moderada aeróbica o hasta 150 minutos de actividad física intensa aeróbica durante la semana (7).

Resultados

Los estudios debían presentar resultados con una disminución de peso promedio de $8 \pm 7,3$ kg durante 6 a 14 meses producto del uso de liraglutida como tratamiento coadyuvante.

Contexto

Se tuvieron en cuenta estudios realizados en todo el mundo que evaluaran la liraglutida como medicamento coadyuvante para disminuir peso en personas con sobrepeso y obesidad.

Tipos de estudio

Se consideraron estudios con diseños comparativos y cuasiexperimentales, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas, en curso y realizados.

Estrategia de búsqueda

Las bases de datos consultadas fueron: PubMed, ClinicalKey, Trip Database, Scopus y Embase. Los términos DeCS utilizados fueron: Liraglutida, Sobrepeso, Obesidad, Eficacia y Seguridad, y los MeSH: Liraglutide, Overweight, Obesity, Efficacy y Drug Safety. Se utilizó la estrategia PICO.

Selección de los estudios

Los criterios de inclusión fueron: estudios publicados en inglés, español o portugués realizados entre 2012 y

2019, que tuvieran disponible el texto completo en las bases de datos y cuyo principal desenlace evaluado fuera la disminución de IMC mediante el uso de liraglutida.

Resultados

La eficacia de un medicamento se define como la capacidad de lograr el efecto que se desea o se

espera en ensayos clínicos o estudios de laboratorio (15). Diversas investigaciones demuestran la eficacia y seguridad de la liraglutida para disminuir el IMC en pacientes con obesidad y sobrepeso. A continuación se presentan algunos de los estudios que han contribuido de forma importante a este tema (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de hallazgos de estudios clínico.

Estudio	Diseño de estudio	Intervenciones	Resultados	Efectos adversos
Pi-Sunyer et al. (16)	Duración: 56 semanas. Participantes: 3.731 sujetos (2.487 pacientes tratados con 3,0 mg de liraglutida y 1.244 con placebo).	Ejercicio y dieta con 500 kcal al día para todos los grupos. Liraglutida 3,0 mg vs. Placebo.	Pérdida de peso: 8,4±7,3 kg con liraglutida y 2,8±6,5 kg en grupo placebo (diferencia de -5,6 kg con IC95%: -6,0 a -5,1; p<0,001). Circunferencia abdominal: p<0,001; IC95%: -4,7 a -3,7. Disminución de presión sistólica: p<0,001; IC95%: -3,56 a -2,09 Aumento de HDL: p<0,001; IC95%: 0,7 a 3,0. Disminución de VLDL: p<0,001; IC95%: -5,2 a -2,5.	Principalmente gastrointestinales: leves en el 1,3% del grupo liraglutida y en el 0,4% del grupo placebo, y severos en el 6,2% del grupo liraglutida y el 5,0% del grupo control.
Le Roux et al. (17)	Duración: 56 semanas. Participantes: 2.254 sujetos con criterios para prediabetes según la Asociación Americana de la Diabetes.	Intervenciones de vida saludable. Liraglutida 3,0 mg vs. Placebo y Orlistat	Disminución glicemia: en 970 sujetos con liraglutida y en 268 del grupo placebo (OR: 3,6; IC95%: 3,0 a 4,4, p<0,0001 Disminución de peso: IC95%: -4,9 a -3,7; p<0,0001 Presión sistólica: p<0,0001	Se registraron efectos adversos en 199 pacientes tratados con liraglutida y en 747 tratados con placebo. los eventos adversos más frecuentes con liraglutida y placebo fueron: náuseas (41% vs 17%), nasofaringitis (26% vs 28%), diarrea (25% vs 14%); eventos adverso graves en 15% y 13% respectivamente.
Astrup et al. (18)	Duración : 2 años Participantes: 472 participantes completaron tratamiento a la semana 20, 356 participantes completaron tratamiento a los 12 meses y 268 participantes completaron tratamiento a los 2 años. El tamaño de la muestra variaron debido a que los participantes podían inscribirse en la extensión y continuar el tratamiento de forma aleatorizada durante 1 año.	Ejercicio y dieta con 500 kcal al día para todos los grupos. Liraglutida 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg y 3,0 mg. Cada semana se aumentaba la dosis.	Disminución de peso en el primer año: 5,8 kg con liraglutida dosis dependiente (IC95%: 3,7 a 8,0) y 3,8 kg con placebo (IC85%: 1,6 a 6,0). Disminución de peso segundo año: 5,3 kg con liraglutida y 2,3 kg con orlistat (p<0,001).	Se presentaron náuseas y/o vómito en 49 de 93 (53%) pacientes tratados con 3,0mg de liraglutida, en 8 de 98 (8%; estadísticamente significativo) pacientes tratados con placebo y en 7 de 95 (7%; estadísticamente significativo) pacientes tratados con orlistat. Los episodios de náuseas y vómitos comenzaron en las semanas 1 a 6, fueron transitorios y más del 90% de los casos fueron de intensidad leve o moderada

Estudio	Diseño de estudio	Intervenciones	Resultados	Efectos adversos
Mehta et al. (19)	Búsqueda en la literatura en inglés utilizando términos de búsqueda de PubMed. Se encontraron 5 ensayos aleatorizados de fase III multicéntricos a gran escala que evaluaron la eficacia de liraglutida como agente de pérdida de peso.	Déficit dietético de 500 kcal por día y aumento de la actividad física con podómetro Liraglutida 3,0 mg vs. placebo y en algunos estudios uso de orlistat	La liraglutida es eficaz para disminuir y mantener la pérdida de peso en pacientes obesos, incluidos aquellos que presentan comorbilidades como hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2 y apnea obstructiva del sueño.	La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos (principalmente gastrointestinales) es más alta para liraglutida y naltrexona / bupropión y más baja para lorcaserina
Fujioka et al. (20)	Duración: 56 semanas. Participantes: 3.731 individuos con sobrepeso y obesidad aleatorizados 2:1	Intervenciones de vida saludable Liraglutida 3,0 mg vs. Placebo	Pérdida de peso: $\geq 4\%$ a las 16 semanas con liraglutida. ER frente a ENR: 10,8% vs. 3,0% (sin T2D) y 8,5% vs. 3,1% (T2D). Mayores mejoras en los factores de riesgo cardiometabólico y las puntuaciones de calidad de vida relacionadas con la salud en las salas de emergencias frente a las ENR.	Se presentaron efectos adversos gastrointestinales, siendo mayores con liraglutida 3,0 mg que con placebo. Al revisar por subgrupos, la liraglutida causó más efectos adversos en el subgrupo de ER; por el contrario, en el grupo placebo se observaron mayores efectos adversos en el grupo ENR
O'Neil et al. (21)	Participantes: 534 hispanos y 4.597 no hispanos divididos en grupo en tratamiento con liraglutida y placebo	Liraglutida 3,0 mg vs. placebo	Pérdida de peso: En hispanos, 6,8 kg con liraglutida y 1,5 kg con placebo (IC95%: -6,2 a 4,0). En no hispanos, 8,0 kg con liraglutida y 2,5 kg con placebo (IC95%: -5,5 a -4,8). A1C%: en hispanos con liraglutida vs. placebo: -0,17 (IC95%: -0,2 a 0,1; $p=0,03$), y en no hispanos con liraglutida vs. placebo: -0,23 (IC95%: -0,3 a -0,2; $p=0,03$). VLDL: en hispanos con liraglutida vs. placebo: 1,9 (IC95%: -8,4 a -5,1; $p=0,03$) y en no hispanos con liraglutida vs. placebo: 9,6 (IC95%: -11,6 a -7,5; $p=0,03$).	Independiente de la etnia, se presentaron más eventos adversos con liraglutida que con placebo. En el grupo hispano tuvo efectos adversos el 8,2% de los tratados con liraglutida y el 2,6% de los tratados con placebo. En el grupo no hispano tuvo efectos adversos el 10% de los tratados con liraglutida y el 4,5% de los tratados con placebo.

ER: respondedores tempranos; ENR: no respondedores tempranos.

Fuente: Elaboración propia.

La primera investigación, y uno de los ensayos más importantes, la realizaron Pi-Sunyer *et al.* (16) y se tituló *A Randomized, Controlled Trial of 3,0 mg of Liraglutide in Weight Management*. Este fue un estudio de doble ciego que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de 3,0 mg de liraglutida inyectados por vía subcutánea una vez al día como terapia complementaria de una dieta reducida en calorías y una mayor actividad física para reducir el peso en personas con sobrepeso u obesidad. En este estudio se evaluaron 3.731 pacientes en 191 clínicas de 27 países de Europa, Norteamérica, Suramérica, Asia, África y Australia

durante 56 semanas (desde el 1 de junio de 2011 hasta el 18 de marzo de 2013).

La muestra se dividió de forma aleatoria en dos grupos, al primero (2.487 pacientes) se le suministró liraglutida una vez al día en una dosis de 3,0 mg y el segundo (1.244 pacientes) fue el grupo control al que se le suministró placebo. A la semana 56 se encontró que los pacientes del grupo de liraglutida habían perdido $8,4 \pm 7,3$ kg de peso corporal, mientras que los del grupo placebo habían perdido $2,8 \pm 6,5$ kg, lo que dio una diferencia de -5,6 kg (IC95%: -6,0 a -5,1; $p < 0,001$).

Los principales cambios encontrados, además de la reducción del IMC, fueron aumento del colesterol HDL (IC95%: 0,7 a 3,0; $p < 0,001$), y disminución de la circunferencia abdominal (IC95%: -4,7 a -3,7; $p < 0,001$), la presión sistólica (IC95%: -3,56 a -2,09; $p < 0,001$) y las lipoproteínas de muy baja densidad (IC95%: -5,2 a -2,5; $p < 0,001$).

Los eventos adversos leves en el grupo de liraglutida fueron del 1,3% y en el grupo placebo del 0,4%, mientras que los efectos adversos severos en el grupo liraglutida fueron del 6,2% y en grupo control del 5,0%. Los eventos informados con mayor frecuencia en el grupo con liraglutida fueron náuseas y diarrea leves o moderadas (16).

La segunda investigación la realizaron Le Roux *et al.* (17) con base en la anterior y se tituló *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial*. Este fue un estudio aleatorizado de doble ciego que tuvo como objetivo analizar el efecto de la liraglutida a 3,0 mg en términos del tiempo de inicio de la DM2 en personas con prediabetes, así como en pérdida de peso. El estudio fue realizado entre el 1 de junio de 2011 y el 2 de marzo de 2015, y tuvo una población de 2.254 pacientes con criterios para prediabetes según la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) en 191 clínicas de 27 países.

Después de 3 años de investigaciones, Le Roux *et al.* (17) reportaron que la liraglutida se asocia con menor riesgo de padecer DM2 y mayor pérdida de peso comparado con placebo. La pérdida de peso $\geq 5\%$ fue de 49,6% en los participantes tratados con liraglutida y de 23,7% en el grupo placebo; con respecto a la pérdida de peso $\geq 10\%$, fue de 24,8% en los participantes tratados con liraglutida y de 9,9% en el grupo placebo (17).

La tercera investigación la realizaron Astrup *et al.* (18) y se tituló *Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide*. Este fue un estudio aleatorizado de doble ciego en el que se escogieron 398 participantes para hacerles seguimiento durante 2 años. Los participantes se dividieron en grupos y se les suministró liraglutida con dosis de 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg, o 3,0 mg (dosis escalonadas cada semana) y orlistat con dosis de 120 mg; también se creó un grupo placebo. Cabe aclarar que todos los pacientes recibieron recomendaciones de dieta (500 kcal déficit por día) y ejercicio.

La mayor disminución de IMC en este estudio se evidenció en los participantes que usaron liraglutida: en el primer año se calculó que estos perdieron 5,8 kg (IC95%: 3,7 a 8,0) y los que recibieron placebo perdieron 3,8 kg (IC95%: 1,6 a 6,0); en el segundo año se evidenció mayor disminución de peso en los pacientes tratados con liraglutida en comparación con los tratados con orlistat ($p < 0,001$). Asimismo, al evaluar la pérdida de peso de forma individual se reportó disminución de 7,8 kg con el uso de 3,0 mg de liraglutida diarios ($p = 0,02$) (18).

En cuanto a efectos adversos, los síntomas gastrointestinales (náuseas y vómito) fueron los más reportados: el 53% de los tratados con liraglutida en dosis de 3,0mg, el 8% de los tratados con placebo y el 7% de los tratados con orlistat manifestaron molestias de este tipo. En menor cantidad se reportaron casos de coledocistitis simultánea con pancreatitis aguda (a los 299 días con liraglutida 3,0 mg), cáncer de seno (a los 465 días con liraglutida 2,4 mg), adenocarcinoma intestinal (a los 410 días con liraglutida 2,4 mg), fibrilación auricular (a los 707 días con liraglutida 3,0 mg) y cáncer de próstata. 51 individuos (9%) se retiraron del ensayo durante 2 años debido a eventos adversos (18).

La cuarta investigación la realizaron Mehta *et al.* (19) y se tituló *Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence*. En esta, los autores analizaron cinco estudios aleatorizados multicéntricos en fase III que comparaban liraglutida y el placebo asociados a recomendaciones de dieta y ejercicio. Esta investigación incluye los tres estudios antes mencionados con reporte de sus medidas de asociación.

Mehta *et al.* (19) refieren que el uso de liraglutida ha demostrado tener una eficacia adecuada para la disminución de peso en los pacientes con obesidad, incluyendo aquellos que puedan llegar a tener dislipidemia, DM2, hipertensión arterial y apnea del sueño. Los reportes han mostrado mayor pérdida de peso con liraglutida que con orlistat o lorcaserin; sin embargo se registran efectos adversos en donde tienen predominio los síntomas gastrointestinales. Como conclusión, los autores afirman que la liraglutida es un medicamento importante para la pérdida de peso, sin embargo se necesitan estudios adicionales para determinar los resultados a largo plazo, en los cuales se incluyen los efectos sobre la morbilidad cardiovascular (19).

La quinta investigación la realizaron Fujioka *et al.* (20) y se tituló *Early weight loss with liraglutide 3,0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with*

improvements in clinical markers. Esta se basó en los datos del estudio realizado por Pi-Sunyer et al. (16) e incluyó 3.731 individuos con sobrepeso y obesidad. Los participantes fueron aleatorizados 2:1 para uso de 3,0 mg liraglutida o placebo durante 56 semanas; la intervención se acompañó de cambios de estilos de vida que consistían en dieta (500 kcal déficit por día) y 150 minutos de ejercicio por semana. El objetivo fue identificar un criterio de respuesta temprana para predecir una pérdida de peso $\geq 5\%$ con 3,0 mg de liraglutida en la semana 56 y comparar los resultados de eficacia en respondedores tempranos (ER) (pérdida de peso $\geq 4\%$ en la semana 16) y no respondedores tempranos (ENR) (pérdida de peso $< 4\%$ en la semana 16) mediante el análisis de valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Al completar las 56 semanas se incluyeron las variables HbA1c, glucosa en plasma en ayunas, presión arterial sistólica y diastólica, IMC, circunferencia de cintura, frecuencia cardíaca, perfil de lípidos en ayunas y varios biomarcadores cardiometabólicos adicionales.

Los resultados con 3,0 mg de liraglutida mostraron que la pérdida de peso $\geq 4\%$ a las 16 semanas presenta el valor más alto correctamente predicho (80,1%) con VPP=81,4% y VPN=76,0%. Por otro lado, con el mismo criterio en el grupo placebo se obtuvo VPP=66,1% y VPN=85,8%. De igual forma, se observó una mayor pérdida de peso promedio en ER frente a ENR: 10,8% vs. 3,0% (sin DM2) y 8,5% vs. 3,1% (con DM2). En ambos ensayos se obtuvieron mayores proporciones de ER frente a ENR (20).

La sexta investigación la realizaron O'Neil et al. (21) y se tituló *Effects of liraglutide 3,0 mg on weight and risk factors in hispanic versus non-hispanic populations: subgroup analysis from scale randomized trials.* Este fue un estudio en el que se realizó un análisis *post hoc* de datos agrupados de 4 ensayos de tercera fase y que comparó la eficacia y seguridad de liraglutida en dosis de 3,0 mg versus el placebo como tratamiento complementario cuando se realiza ejercicio y dieta reducida en calorías. Se estudiaron 534 hispanos y 4.597 no hispanos divididos en tratados con liraglutida y tratados con placebo. Respecto a los hispanos, en el subgrupo tratado con 3,0mg de liraglutida se obtuvo una pérdida de peso de 7,0% (6,8 kg promedio) versus 1,5% en el subgrupo tratado con placebo, con una diferencia de tratamiento estimada de -5,1% (IC95%: -6,2 a -4,0). En el grupo de no hispanos se observó un resultado similar al anterior: pérdida de peso de 7,5% (8,0 kg promedio) con liraglutida versus pérdida de 2,3% en

el subgrupo tratado con placebo, con una diferencia de tratamiento estimada de -5,2% (IC95%: -5,5 a -4,8).

A modo de conclusión, O'Neil et al. (21) afirman que la eficacia y la seguridad de la liraglutida a dosis de 3,0 mg fueron similares en todos los subgrupos: su uso, en compañía de una dieta reducida en calorías y actividad física, ayuda a disminuir el peso.

En otras investigaciones también se ha visto que la disminución del IMC se asocia a otras patologías como el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Por ejemplo, en el estudio clínico aleatorizado de doble ciego realizado por Frøssing et al. (22) se evaluó el efecto de la liraglutida sobre la grasa ectópica, la grasa hepática, el tejido adiposo visceral y la prevalencia de hígado graso en el SOP; allí participaron 72 mujeres con esta enfermedad y un IMC > 25 kg/m² o resistencia a la insulina. Las participantes fueron asignadas al azar en una proporción de 2:1 y a un grupo se le trató con liraglutida en dosis de 1,8 mg y al otro con placebo durante 26 semanas. Como resultado se obtuvo reducción de peso corporal (5,2 kg; 5,6%), de grasa hepática (44%), de tejido adiposo visceral (18%), de la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en dos tercios ($p < 0,01$), de la testosterona libre (19%; $p = 0,054$), de la HbA1c, de la glucosa en ayunas y de la leptina ($p < 0,05$); las medidas de resistencia a la insulina y glucagón no cambiaron (22).

Por otra parte, el ensayo de Marso et al. (23), publicado en el 2016, reporta que el 3,1% de los pacientes que fueron tratados con liraglutida presentaron eventos agudos de enfermedad de vesícula biliar como colelitiasis o colecistitis versus 1,9% de los pacientes tratados con placebo (23).

Discusión

Al realizar la revisión del tema con estudios cuyos objetivos eran evaluar críticamente el uso de liraglutida como tratamiento coadyuvante para sobrepeso y obesidad, se encontró que este es un tema controvertido ya que presenta ventajas y desventajas.

En la literatura revisada se evidencia una disminución de peso importante con menor riesgo de presentar comorbilidades mediante el tratamiento con liraglutida, pero, así mismo, el suministro de este medicamento puede presentar mayores efectos adversos en comparación con solo la actividad física y la dieta. Dentro de estos efectos adversos se encuentran en un gran porcentaje los síntomas gastrointestinales y en un menor porcentaje, pero

con un gran interés, el cáncer de tiroides, la pancreatitis, la infección del tracto respiratorio, entre otras.

A pesar de presentar beneficios en la disminución de peso, la liraglutida se encuentra contraindicada en pacientes con antecedente familiar o personas con antecedentes de cáncer de tiroides y/o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, cáncer de páncreas y en algunos casos embarazo (1). Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedad de vesícula biliar.

Conclusiones

Con esta revisión no es posible concluir la eficacia y seguridad definitiva de la liraglutida, por lo cual se requiere generar mayor evidencia y revisiones sistemáticas acerca del tema y de esta forma tener ideas más claras respecto al uso de dicho medicamento para disminuir el IMC. En otras palabras, la liraglutida es un medicamento coadyuvante para el tratamiento de sobrepeso y obesidad con el cual se reporta reducción del IMC; sin embargo, a la fecha no se cuenta con literatura suficiente para dar un concepto *a priori*, pues, como con todos los medicamentos, se deben evaluar los efectos adversos que se pueden llegar a producir, por lo cual se debe ampliar la literatura y las líneas de investigación con el fin de tener evidencia para discutir la eficacia y la seguridad de los pacientes que se sometan a este tratamiento.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Colombia. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de bienestar Familiar, universidad Nacional de Colombia. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional - ENSIN 2015. Bogotá D.C.: ICBF; 2015 [citado 2018 abr 24]. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/ensin_2015_final.pdf.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva: Obesidad y sobrepeso. Nueva York: OMS; 2018 [citado 2019 oct 23]. Disponible en : <http://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Colombia. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud (ONS). Quinto informe ONS: carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia. Bogotá D.C.: ONS; 2015.
- Jensen MD. Obesidad. Barcelona: Elsevier; 2017.
- Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res.* 2000;8(3):270-8. DOI: 10.1038/oby.2000.32.
- Warkentin LM, Das D, Majumdar SR, Johnson JA, Padwal RS. The effect of weight loss on health-related quality of life: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev.* 2014;15(3):169-82. DOI: 10.1111/obr.12113.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Recomendaciones Mundiales sobre Actividad Física para la Salud. Gena: OMS; 2010 [citado 2019 oct 23]. Disponible en: http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Recomendaciones+Mundiales+sobre+actividad+F?sica+para+la+salud#4%5Cnhttp://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243599977_spa.pdf.
- Gaviria A, Ruiz F, Muñoz N, Burgos G, Ortiz J. Guía De Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de sobrepeso y obesidad en adultos. 2016;(52). Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_obesidad/GUIA_SOBRPEO_OBESIDAD_ADULTOS_COMPLETA.pdf.
- Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(12):84290-39. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30285-6.
- Acosta A, Camilleri M, Sihn A, Vazquez-Roque MI, Iturrino J1, Burton D, et al. Quantitative Gastrointestinal and Psychological Traits Associated with Obesity and Response to Weight-loss Therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(3):537-46. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.020.
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2018001856 de 2018 (enero 19): Por la cual se concede un Registro Sanitario. Bogotá D.C.; enero 19 de 2018.
- Colombia. Ministerio de Salud y la Protección social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Acta No. 15 Sesión Ordinaria - Virtual 21 y 22 de julio de 2015. Bogotá D.C.: Invima; 2015.
- U.S. Food & Drug Administration (FDA). Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Maryland: FDA; 2019 [citado 2019 oct 23]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers>.
- U.S. Food & Drug Administration (FDA). Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from January 2017 - March 2017. Maryland: FDA; 2017 [citado 2019 oct 23]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-january-2017-march-2017>.
- Lam-Díaz RM, Hernández-Ramírez P. Los términos: eficacia, efectividad ¿son sinónimos en el área

- de la salud? Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. Hemoter. 2008;24(2):1-6.
16. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
 17. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, *et al.* 3 Years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
 18. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, *et al.* Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(6):843-54. DOI: 10.1038/ijo.2011.158.
 19. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract.* 2017;3(1):3-14. DOI: 10.1002/osp4.84.
 20. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, Greenway F, C W Lau D, Claudius B, *et al.* Early weight loss with liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity.* 2016;24(11):2278-88. DOI: 10.1002/oby.21629.
 21. O'Neil P, Garvey WT, Gonzalez-Campoy JM, Mora P, Violante RV, Guerrero G, Claudius S, *et al.* Effects of liraglutide 3.0 mg on weight and risk factors in hispanic versus non-hispanic populations: subgroup analysis from scale randomized trials. *Endocr Pract.* 2016;22(11):1277-87. DOI: 10.4158/EP151181.OR.
 22. Frøssing S, Nylander M, Chabanova E, Frystyk J, Holst JJ, Kistorp C, *et al.* Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):215-8. DOI: 10.1111/dom.13053.
 23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.