

## MEMÓRIA DE FIN DE MÁSTER

# EFFECTOS DE LA SEMAGLUTIDA Y LIRAGLUTIDA EN PACIENTES CON SOBREPESO U OBESIDAD SIN DIABETES MELLITUS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**AUTOR/A:** MARIA MÍNGUEZ DOMÈNECH

**TUTOR/A:** CÈLIA RODRÍGUEZ-BORJABAD

**MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y  
METABOLISMO**

*CURSO 2023-2024*

# ÍNDICE

RESÚMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
OBJETIVO PRINCIPAL .....	9
OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	10
METODOLOGÍA.....	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	11
RESULTADOS .....	11
ENSAYOS CLÍNICOS CON SEMAGLUTIDA .....	18
ENSAYO CLÍNICO CON SEMAGLUTIDA Y LIRAGLUTIDA .....	20
ENSAYOS CLÍNICOS CON LIRAGLUTIDA .....	21
DISCUSIÓN.....	23
LIMITACIONES.....	27
CONCLUSIONES .....	28
BIBLIOGRAFÍA .....	29

## RESÚMEN

La semaglutida y liraglutida son agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA) prometedores en el tratamiento de la obesidad, ya que producen varias veces la cantidad de agonismo del receptor de GLP-1 que el GLP-1 natural. Estos fármacos fueron originalmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estudios que comparan la semaglutida y liraglutida con otros GLP-1RA en pacientes con DM2, han demostrado que producían una mayor pérdida de peso, mejora del control glucémico y mayor eficacia en la reducción de hemoglobina glicosilada (HbA1c) debido a su bajo peso molecular. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada en relación con su efectividad en personas con obesidad o sobrepeso sin diagnóstico de diabetes.

De manera que, el objetivo principal de esta revisión sistemática es analizar la bibliografía disponible sobre el impacto de la semaglutida y liraglutida subcutánea para la reducción de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad sin DM2.

Se revisaron las publicaciones de ensayos clínicos que evaluaban los efectos de la semaglutida y liraglutida en sujetos con obesidad y/o sobrepeso sin DM2. Todos los artículos fueron extraídos de las bases de datos de "PubMed" y "Google Académico". Se incluyeron un total 11 estudios de sesgo bajo según la escala de Jadad. Los resultados demostraron que la semaglutida y liraglutida inducen una pérdida de peso significativa en comparación con el placebo. Además, se observaron mejoras en el perímetro de cintura, presión arterial y perfil lipídico. Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales, pero generalmente leves y transitorios. Con ello se concluye que estos fármacos son una opción terapéutica viable para el manejo de la obesidad, aunque se requiere un monitoreo continuo debido a los efectos adversos observados y futuros estudios a largo plazo.

**Palabras clave:** Obesidad, sobrepeso, liraglutida, semaglutida, sin diabetes mellitus, GLP-1RA, pérdida de peso

## **ABSTRACT**

Semaglutide and liraglutide are glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) that show promise in treating obesity, as they produce several times the amount of GLP-1 receptor agonism compared to natural GLP-1. These drugs were originally developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Studies comparing semaglutide and liraglutide with other GLP-1RAs in patients with T2DM have demonstrated that they result in greater weight loss, improved glycemic control, and higher efficacy in reducing glycosylated hemoglobin (HbA1c) due to their low molecular weight. However, the available evidence is limited regarding their effectiveness in individuals with obesity or overweight without a diagnosis of diabetes.

Therefore, the main objective of this systematic review is to analyze the available evidence on the impact of subcutaneous semaglutide and liraglutide on weight reduction in patients with overweight or obesity without T2DM.

Clinical trial publications evaluating the effects of semaglutide and liraglutide in subjects with obesity and overweight without T2DM were reviewed. All articles were extracted from the "PubMed" and "Google Scholar" databases.

Eleven studies of low risk of bias, according to the Jadad scale, that were included. The results demonstrated that semaglutide and liraglutide induce significant weight loss compared to placebo. Additionally, waist circumference, blood pressure, and lipid profile improvements were observed. The most frequent side effects were gastrointestinal but generally mild and transient. Thus, it is concluded that these drugs are a viable therapeutic option for managing obesity. However, continuous monitoring is required due to the observed adverse effects, and future long-term studies are necessary.

**Keywords:** Obesity, overweight, liraglutide, semaglutide, non-diabetic, GLP-1RA, weight loss

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por el exceso de tejido adiposo. Tanto el sobrepeso como la obesidad son los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, esteatosis hepática, diabetes mellitus tipo 2, osteoartritis, enfermedad de la vesícula biliar, apnea obstructiva del sueño y cáncer. Hay diversos tratamientos para el sobrepeso y la obesidad, por un lado, tenemos las intervenciones no invasivas: cambios en estilo de vida (alimentación saludable y actividad física) y fármacos. Por otro lado, tenemos la intervención invasiva como la cirugía bariátrica (1)(2).

Las personas con obesidad suelen presentar aumentos en la insulina basal y postprandial en comparación con personas con peso normal. Esto es debido a la resistencia a la insulina, que provoca un aumento de secreción de insulina de las células beta pancreáticas y a una disminución del aclaramiento hepático. Por otro lado, el tejido adiposo de personas con obesidad puede llegar a sufrir una remodelación conduciendo a la infiltración de células inflamatorias(3).

La pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad tiene un gran impacto para reducir o mejorar los factores de riesgo cardiovascular. Se ha evidenciado, como una pérdida del 5-10% del peso corporal conduce a la disminución de los niveles de resistencia a la insulina y de la presión arterial, además de una mejora en el perfil lipídico y del control glucémico y, por lo tanto, una reducción de la incidencia de diabetes tipo 2 (DM2), los beneficios serán mayores con una pérdida mayor al 10% del peso corporal. Como tratamiento principal para la obesidad se consideran las intervenciones a nivel de estilo de vida, es decir, alimentación saludable y actividad física, aunque existen más dificultades para lograr y mantener esta pérdida de peso. Por otro lado, la cirugía bariátrica se ha visto que logra una pérdida de peso promedio del 25% a los 4 años, pero es una opción invasiva, al que no todas las personas pueden ser aptas para ella y se asocia a su conjunto de complicaciones. Así pues, se han estudiado múltiples opciones farmacológicas como complemento al cambio de estilo de vida en el tratamiento de la obesidad; sin embargo, siguen siendo limitadas por la preocupación de eficacia y seguridad de estas (2)(4).

Varios de los medicamentos utilizados para la pérdida de peso en personas con obesidad han sido retirados debido a sus efectos secundarios, ya que se ha evidenciado que no son eficaces y seguros para el tratamiento a largo plazo. En concreto, estos son los medicamentos que estimulan el gasto energético como hormonas tiroideas, fármacos simpaticoadrenérgicos o sibutramina que no son seguros a nivel cardiovascular; los medicamentos con efecto anorexígeno de acción central son ineficaces a largo plazo como inhibidores de la recaptación de serotonina; o bien los medicamentos que tienen efectos adversos neuropsiquiátricos como derivados de anfetaminas o antagonistas de los receptores de cannabinoides. Como resultado, el medicamento orlistat, que inhibe la absorción de lípidos, es el único disponible en muchos países, aun así, aunque sus efectos secundarios son pocos la mala tolerancia del medicamento limita el uso clínico (5).

En los últimos años el descubrimiento de las incretinas y el desarrollo de compuestos análogos al glucagón, como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1ra), son prometedores en el tratamiento de la obesidad, ya que producen varias veces la cantidad de agonismo del receptor de GLP-1 que el GLP-1 natural. Entre las incretinas, el péptido análogo al glucagón-1 (GLP-1) es una hormona peptídica gastrointestinal compuesta por 36 aminoácidos producida en la fase postprandial, es liberada por el gen del proglucagón en las células L del intestino delgado distal y el colon en respuesta a la ingesta oral de nutrientes, que tiene múltiples efectos, como la estimulación de la secreción de la insulina dependiente de la glucosa, la inhibición de la liberación de glucagón en estados hiperglucémicos y la reducción del vaciado gástrico. Debido a estas funciones, la hormona reduce la hiperglucemia sin inducir a hipoglucemia en pacientes con DM2. La vida media del GLP-1 es de 1 a 2 minutos debido a la degradación N-terminal por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Los GLP-1RA sintéticos tienen una resistencia variable a la degradación enzimática y, por lo tanto, tienen una vida más larga y efecto prolongado, lo que facilita el uso terapéutico. Se administran mediante inyección subcutánea una o dos veces al día o una vez a la semana (6).

En base a este conocimiento se han desarrollado fármacos cuyo objetivo era el tratamiento de DM2, pero se ha demostrado que reducen el peso corporal, esto parece ser que es debido a que produce una reducción de la ingesta de alimentos, derivada principalmente por el efecto de la hormona a nivel central en el hipotálamo. Además,

retarda el vaciamiento gástrico por una acción central, mediada por el sistema nervioso autónomo. Así pues, estos fármacos, aunque se introdujeron inicialmente para tratar la DM2, se descubrió que tenían éxito en la reducción no solo de los niveles de glucosa en sangre, sino que también del peso corporal(5)(7)(8).

Se han realizado mejoras estructurales en diversos de los GLP-1RA para una mayor biodisponibilidad, por lo que han generado más interés, entre ellos se encuentran la exenatida, liraglutida, dulaglutida, albiglutida y semaglutida. Entre estos, la liraglutida y la semaglutida destacan especialmente por su eficacia y seguridad(7).

Estudios que comparan la semaglutida y liraglutida en pacientes con DM2, han demostrado que producían una mayor pérdida de peso y mayor eficacia en la reducción de hemoglobina glicosilada (HbA1c) debido a su bajo peso molecular. Además, se ha evidenciado como la manera en que se administran estos medicamentos impacta en la adherencia al tratamiento, y la evidencia sugiere que la dosis semanal está vinculada con una mejor adherencia. Por otro lado, los GLP-1RA albiglutida y dulaglutida se han asociado a un menor efecto en la pérdida de peso debido a que tienen mayor peso molecular y, por lo tanto, tienen menor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que limita su efecto en la estimulación del centro de saciedad (9).

La liraglutida fue aprobada en Europa en 2009 para el tratamiento de la diabetes tipo 2, fue diseñada para proporcionar una secuencia de aminoácidos prácticamente igual al GLP-1 de los mamíferos. Se trata de una cadena lateral de ácidos grasos libres acoplada al péptido, lo que promueve la unión no covalente a la albumina en el plasma y el líquido intersticial. Solo una pequeña proporción (aproximadamente entre 1 y el 2%) de la liraglutida circula de forma libre (no unida a albúmina) para poder atravesar los tejidos y unirse a receptores. La masa unida a la albúmina forma parte del reservorio, lo que permite una acción prolongada. En general, la vida media de eliminación es de aproximadamente 11-15 horas, es por eso por lo que se inyecta una vez al día. Por otro lado, la semaglutida tiene una estructura muy parecida a la liraglutida (GLP-1 con una cadena lateral de ácidos grasos libres) pero con una vida media mucho más larga, aparentemente es porque el acoplamiento a la albúmina es más estrecho. La semaglutida subcutánea 1,0mg fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. en 2017 y la Agencia Europea de Medicamentos en 2018 para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Actualmente está

disponible para la inyección subcutánea de 2,4mg una vez a la semana. También se ha formulado semaglutida de administración oral pero la biodisponibilidad es relativamente baja debido a la absorción en el tracto gastrointestinal, es por eso por lo que debe administrarse diariamente. A dosis equivalentes, la semaglutida oral y subcutánea parecen tener el mismo efecto en el peso corporal, HbA1c y eventos adversos (10).

Así pues, la dosis que se estableció como tratamiento para la obesidad fue una dosis subcutánea diaria de 3,0mg de liraglutida y dosis subcutánea semanal de 2,4mg de semaglutida. Estos medicamentos estimulan los receptores pancreáticos de GLP-1, lo que resulta en un aumento de secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón(8).

Numerosos estudios han descrito la eficacia de la semaglutida y liraglutida en la mejora del control glucémico y la reducción del peso corporal en individuos con diabetes mellitus. Cada vez hay más evidencia actual disponible de su efectividad en personas con obesidad o sobrepeso sin diagnóstico de diabetes. Este medicamento ha sido aprobado para su uso en los Estados Unidos, el Reino Unido, Canadá y Europa para el control de peso a largo plazo en adultos con sobrepeso u obesidad. Actualmente, la Administración de Alimentos y medicamentos de EE.UU. ha aprobado solo cinco medicamentos para la obesidad para su uso a largo plazo en personas con un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o superior, o un IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> o superior con al menos una comorbilidad asociada al peso. Los medicamentos incluyen orlistat, fentermina más topiramato, naltrexona más bupropión, liraglutida y semaglutida. Sin embargo, la utilización y accesibilidad de estos sigue estando restringida debido a problemas como la eficacia limitada, la aprensiones con respecto a la seguridad y los altos costos.

Por lo tanto, se llevó a cabo esta revisión para analizar y resumir la evidencia actual sobre los efectos de estos fármacos en la pérdida de peso y de su impacto en el perfil lipídico y riesgo cardiovascular (11).

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal de esta revisión sistemática es analizar la evidencia disponible sobre el impacto de la semaglutida y liraglutida subcutánea para la reducción de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad sin DM tipo 1 y 2.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar cuál es el impacto de la semaglutida y liraglutida en el riesgo cardiovascular, el tiempo de administración óptimo para conseguir los mejores resultados y evaluar los posibles efectos adversos.

## METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la declaración de JADAD. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de “PubMed”, “Google Académico” y “ClinicalTrials.gov”.

Las estrategias de búsqueda para los ensayos clínicos fueron: “Semaglutide AND obesity”, “Liraglutide AND obesity”, “Semaglutide AND “overweight”, “Liraglutide AND “overweight”, tanto en el resumen como en el título.

Como filtros no hubo restricción del idioma, se determinó que fueran estudios clínicos en los últimos 7 años.

Los artículos fueron clasificados según la terapia farmacológica utilizada y se tuvo en cuenta si cumplían los criterios de inclusión. Tras esta clasificación las publicaciones fueron revisadas y finalmente, se realizó un análisis de la calidad de los estudios seleccionados según los criterios de la escala de Jadad (Tabla 1).

Item	Maximum points	Description	Examples
Randomization	2	1 point if randomization is mentioned	“The patients were randomly assigned into two groups”
		1 additional point if the method of randomization is appropriate	The randomization was accomplished using a computer-generated random number list, coin toss or well-shuffled envelopes
		Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate (minimum 0)	The group assignment was accomplished by alternate assignment, by birthday, hospital number or day of the week
Blinding	2	1 point if blinding is mentioned	“The trial was conducted in a double-blind fashion”
		1 additional point if the method of blinding is appropriate	Use of identical tablets or injectables, identical vials Use of tablets with similar looks but different taste
		Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate (minimum 0)	Incomplete masking
An account of all patients	1	The fate of all patients in the trial is known. If there are no data the reason is stated	“There were 40 patients randomized but the data from 1 patient in the treatment group and 2 in the control were eliminated because of a break in protocol”

**Tabla 1. Escala de Jadad.** Primero se evalúa la aleatorización, otorgando +1 punto si el estudio es aleatorizado, +1 punto adicional si la aleatorización es adecuada, y 0 puntos si no es adecuada. Segundo, se analiza el cegamiento, asignando +1 punto si se menciona el cegamiento, +1 punto adicional si el cegamiento es adecuado, y 0 puntos si no es adecuado. Tercero, +1 punto si se proporciona la información sobre el número de participantes y los motivos de abandono y 0 puntos si no se especifica.

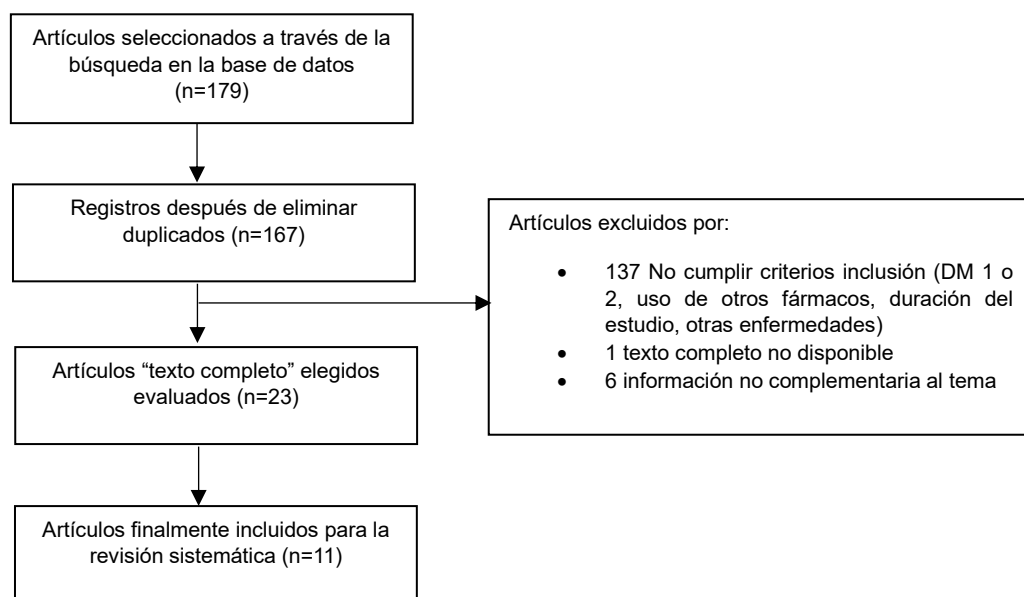
## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se realizó una revisión sistemática que incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados sobre la administración de semaglutida o liraglutida en pacientes con sobrepeso ( $IMC \geq 27$ ) u obesidad ( $IMC \geq 30$ ) sin DM2. La búsqueda se realizó de artículos publicados desde 2017 hasta marzo de 2024. Se incluyeron aquellos artículos con una duración de al menos 24 semanas, comparando dosis terapéuticas completas de GLP-1RA, es decir, al menos de 3,0mg de liraglutida al día y 2,4mg de semaglutida a la semana, administrada de forma inyectable subcutánea y con placebo. Se incluyeron de cualquier rango de edad ya que, en su totalidad eran en adultos ( $\geq 18$  años). Se excluyeron aquellos artículos que fueron de una duración inferior a 24 semanas, también los artículos que incluyeron pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2), con eventos cardiovasculares previos como infarto o ICTUS, síndrome metabólico, enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, pacientes con otra medicación activa, pacientes de edad avanzada y mujeres con ovarios poliquísticos, gestantes o embarazadas. También se excluyeron los estudios no clínicos y los realizados en animales.

## **RESULTADOS**

En la búsqueda inicial fueron seleccionados un total de 179 artículos a través de la base de datos y, después de revisar los artículos y excluir los que no cumplían los criterios de inclusión descritos, duplicados o por falta de resultados finalmente un total de 11 publicaciones se incluyeron en la revisión cumpliendo los criterios de elegibilidad. Estos estudios fueron clasificados en tres ramas: Seis estudios administraron semaglutida 2.4mg/semana, cuatro de los artículos fueron con liraglutida 3.0mg/día y uno con ambos fármacos. El proceso de selección y las características básicas se incluyen en la figura 1 y tabla 1 y tabla 2. En la figura 1 se describe el diagrama de flujo para la selección de los artículos de interés. Seguidamente, en la tabla 2 se clasifican los artículos según la escala de Jadad y en la tabla 3, se detallan las características y resultados relevantes de los artículos seleccionados finalmente.

El número total de participantes de los ensayos clínicos fue de 7073 sujetos, mayores de 18 años.



**Figura 1. Diagrama de flujo.** Proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Artículo	Aleatorización	Cegamiento	Recuento de pacientes	Puntuación total
Kosiborod MN et al., 2023 (12)	2	2	1	5
Wilding JPH et al., 2021 (13)	2	2	1	5
Rubino MD et al., 2022 (14)	2	2	1	5
Rubino D et al., 2021 (15)	2	2	1	5
Garvey WT et al., 2022 (16)	2	2	1	5
Wadden, TA et al., 2021 (17)	2	2	1	5
Wharton S et al., 2023 (18)	1	1	1	3
Wadden TA et al., 2020 (19)	2	2	1	5
Sandsdal RM et al., 2023 (20)	2	2	1	5
Wadden TA et al., 2019 (21)	2	2	1	5
Kolotkin RL, 2018 (22)	1	1	1	3

**Tabla 2. Escala de Jadad.** Evaluación del riesgo de sesgo de las once publicaciones incluidas en la revisión. Los once artículos se clasificaron como de "bajo riesgo de sesgo" ( $\geq 3$  puntos).

ESTUDIO	Fármaco y dosis administrada	Duración del estudio en semanas	Tamaño de la muestra (I=Intervención P=Placebo)	Características de los sujetos (IMC)	Intervención en estilo de vida	Resultados sobre (% pérdida de peso y otros factores de riesgo)	Efectos secundarios adversos (ESA)  S (semaglutida), L (liraglutida), Pl. (placebo)
(Kosiborod MN, 2023)(12)	Semaglutida 2,4mg 1vez/sem	52	N: 529 I (263) P (266)	$\geq 30\text{kg/m}^2$ Obesidad HFpEF + insuficiencia cardiaca	--	Dism. PCR: 43,5% con semaglutida y 7,3% con placebo  Dism. peso: -13,3% con semaglutida y -2,6% con placebo	ESA graves 13,3% con semaglutida y 26,7% placebo
(Wilding JPH, 2021)(13)	Semaglutida 2,4mg 1vez/sem	68	N: 1961 I (1306) P (655)	$\geq 27\text{kg/m}^2$ o $\geq 30\text{kg/m}^2$ + HTA, dislipemia, apneas del sueño o EC	Asesoramiento cada 4 semanas con dieta baja en calorías (déficit 500kcal por día) y AF (150min semana)	La dism. de peso se observa a partir de la semana 4. El peso nadir en la semana 60.  Dism. peso: -14,9% con semaglutida y -2,4% con placebo  Dism. PC: -13,54cm con semaglutida y -4,13cm con placebo  Dism. de la TA y de HbA1c, glucosa en ayunas, PCR y niveles lipídicos  Dism. masa grasa pero augm. masa muscular	La mayoría ESA leves y gastrointestinales (89,7% S y 86,4% Pl.)  Graves (1,4% S y 0% Pl.)

(Rubino MD, 2022)(14)	Semaglutida 2,4mg 1vez/sem  Liraglutida 3,0 mg 1vez/día	68	N 338  I (S) (127)  I (L) (126)  P (85)	≥27kg/m <sup>2</sup> o ≥30kg/m <sup>2</sup> (37,5 ± 6,8) + HTA, dislipemia, apneas del sueño o EC	Asesoramiento cada 4 semanas con dieta baja en calorías (déficit 500kcal por día) y AF (150min semana)	Dism. peso -15,8% con semaglutida y -6,4% con liraglutida y placebo -1,9%  Dism. de PC, colesterol total, col- VLDL, TG, HbA1c, glucosa en ayunas y PCR, TA	La mayoría ESA leves y gastrointestinales (95,2% S, 96,1% L y 95,3% Pl.)
(Rubino D, 2021) (15)	Semaglutida 2,4mg 1vez/sem	68	N: 803  I (535)  P (268)	≥27kg/m <sup>2</sup> o ≥30kg/m <sup>2</sup> + HTA, dislipemia, apneas del sueño o EC	Asesoramiento cada 4 semanas con dieta baja en calorías (déficit 500kcal por día) y AF (150min semana)	Dism. peso -17,4% con semaglutida y placebo -5,0%  Dism. de PC, colesterol total, col- VLDL, TG, HbA1c, glucosa en ayunas y PCR, TA	La mayoría ESA leves y gastrointestinales (81,3% S, y 75,0% Pl.)
(Garvey WT, 2022) (16)	Semaglutida 2,4mg 1vez/sem	104	N: 304  I (152)  P (152)	≥27kg/m <sup>2</sup> o ≥30kg/m <sup>2</sup> + HTA, dislipemia, apneas del sueño o EC	Asesoramiento de dieta baja en calorías (déficit 500kcal por día) y AF (150min semana)	Dism. peso -15,2% con semaglutida y placebo -2,6%  Dism. de PC – 14,4cm con semaglutida y -5,2cm con placebo  Dism. TA -5,7mmHg con semaglutida y -1,6 ±1,2 con placebo	La mayoría ESA leves y gastrointestinales (82% S, y 53,9% Pl.)
(Wadden, TA, 2021) (17)	Semaglutida 2,4mg 1vez/sem	68	N: 611  I (407)  P (204)	≥27kg/m <sup>2</sup> o ≥30kg/m <sup>2</sup> + HTA, dislipemia, apneas del sueño o EC	Las primeras 8 semanas dieta baja en calorías (1000-1200 kcal) y con sustitutos de comidas y después dieta de	Dism. peso -16,0% con semaglutida y placebo -5,7%  Dism. de PC – 14,6cm con semaglutida y -6,3cm con placebo	La mayoría ESA leves y gastrointestinales (82,% S, y 63,2% Pl.)

					1200-1800 kcal s/sustitutos + AF (100min semana)	Dism. TA -5,6 mmHg con semaglutida y -1,6 con placebo	
(Wharton S, 2023) (18)	Semaglutida 2,4mg 1vez/sem	104	N: 174 I (88) P (86)	$\geq 27\text{kg/m}^2$ o $\geq 30\text{kg/m}^2$ + HTA, dislipemia, apneas del sueño o EC	Asesoramiento cada 4 semanas con dieta baja en calorías (déficit 500kcal por día) y AF (150min semana)	Dism. peso -14,8% con semaglutida y placebo -2,4%  La mejora del control de antojo y ansia de comer fue mayor con semaglutida  La mejora del hambre y saciedad fue mayor con semaglutida	-
(Wadden TA, 2020) (19)	Liraglutida 3,0 mg 1vez/día	56	N: 282 I (282) P (142)	$\geq 30\text{kg/m}^2$	23 sesiones sobre la dieta, AF y cambio de comportamiento	Dism. peso -7,5% con liraglutida y placebo -4,0%  Dism. PC -9,4% con liraglutida y placebo -6,7%  Dism. HbA1c -0,2% liraglutida vs -0,1% placebo  Dism. Glucosa en ayunas -0,2 mmol/L liraglutida vs -0,01 mmol/L placebo  En el perfil lipídico no hubo cambios significativos	La incidencia de náuseas fue mayor con liraglutida (47,9%) comparado con placebo (17,9%)
(Sandsdal RM, 2023) (20)	Liraglutida 3,0 mg 1vez/día	52	N: 130 L+AF (29)	30-43kg/m <sup>2</sup>	<b>Dieta:</b> baja en calorías (800kcal/día) 8 semanas <b>antes</b> del estudio	Después de la dieta previa al estudio los participantes	La mayoría ESA leves y

			L (36) AF (26) P (39)		<b>AF:</b> mínimo de 150min/sem. aeróbica moderada o 75min/sem aeróbica vigorosa  <b>4 grupos intervención:</b> (liraglutida+AF; Placebo+AF; liraglutida; placebo).	perdieron alrededor del 13,1% de peso.  Los participantes con placebo recuperaron el peso corporal.  Los participantes con liraglutida y AF disminuyeron peso corporal y porcentaje de grasa	gastrointestinales (86%L, y 45% Pl.)
(Wadden TA, 2019)(21)	Liraglutida 3,0 mg 1vez/día	52	N: 150  Grupo 1: (50)  Grupo 2: (50)  Grupo 3: (50)	30-55kg/m <sup>2</sup>	<b>Dieta:</b> 1200-1499 kcal/día para peso de <113,6kg y dieta de 1500-1800 kcal/día para peso de ≥113,6kg  <b>AF:</b> Aumento gradual hasta ≥225min/sem  <b>3 grupos intervención:</b>  Grupo 1: Dieta+AF  Grupo 2: Dieta + AF + liraglutida  Grupo 3: Dieta+ AF+ liraglutida + sustitutivos de comidas de 12 sem de 1000-1200kcal/Día	Les reducciones de peso entre el grupo 1, 2 y 3 fueron de 6,1±1,3 %, 11,5±1,3 % y 11,8±1,3 %, respectivamente.  En los 3 grupos hubo mejoras en la TA, PC, FC, col-LDL, TG y depresión.	Los EAS fueron mayores en los grupos con liraglutida y principalmente fueron nauseas, estreñimiento, infección vías respiratorias y gastroenteritis

(Kolotkin RL, 2018) (22)	Liraglutida 3,0 mg 1vez/día	160	N:1791 I (1203) P (588)	≥27kg/m <sup>2</sup> o ≥30kg/m <sup>2</sup> + prediabetes	Dieta hipocalórica (dism. de 500kcal/día) y AF mínimo de 150 min/ sem	El 10,9% del grupo con liraglutida perdió ≥ 15% del peso. En el grupo placebo el 3,1% perdió ≥ 15%.  El aumento de peso a lo largo de los 3 años fue del 14,9% de participantes con lireglutida y del 38,6% en el grupo placebo	No se describen
--------------------------	-----------------------------------	-----	-------------------------------	---	---	---	-----------------

**Tabla 3. Clasificación de los artículos.** *Conceptos clave y breve descripción de los artículos seleccionados.*

*En color amarillo los que administran solo semaglutida, en rojo los que administran solo liraglutida y en verde los que administran ambos fármacos.*

*Abreviaciones: PC (perímetro cintura), dism. (disminución), augm. (aumento), IMC (Índice masa corporal), AF (Actividad Física), EC (enfermedad cardiovascular), HTA (Hipertensión arterial), TG (triacilglicéridos), TA (tensión arterial), HbA1c (Hemoglobina glicosilada), PCR (proteína C reactiva), col-VLDL (Proteínas de muy baja densidad), ESA (efectos secundarios adversos), sd (síndrome), LCD (Dieta baja en calorías, por sus siglas en inglés), VLCD (Dieta muy baja en calorías, por sus siglas en inglés)*

## ENSAYOS CLÍNICOS CON SEMAGLUTIDA

En la revisión sistemática se incluyeron seis estudios que administraron semaglutida 2.4mg/semana. En la totalidad de los ensayos clínicos la administración fue progresiva y se inició a una dosis de 0,25mg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, y la dosis se incrementó cada 4 semanas hasta la semana 16 donde se alcanzaba la dosis de mantenimiento de 2,4mg.

En el ensayo clínico de Kosiborod MN y colaboradores(12) en la semana 52 del estudio el cambio porcentual de peso fue de -13,3% para semaglutida y de -2,6% para placebo. Además, hubo una reducción de la PCR, un 43,5% para semaglutida y de 7,3% el grupo con placebo. En total 1 participante con semaglutida y 12 en el grupo placebo fueron hospitalizados por algún evento adverso por insuficiencia cardiaca o una visita urgente. Como eventos adversos graves se notificaron en 35 participantes (13,3%) en el grupo semaglutida y en 71 participantes (26,7%) en grupo placebo, mayoritariamente fueron eventos de trastornos cardiacos, aunque estos no se relacionaron con los fármacos. En cuanto a eventos secundarios leves a moderados predominaron los eventos gastrointestinales, los cuales fueron de 35 participantes en el grupo de semaglutida y 14 en el grupo placebo.

En otro estudio (13) se registró una pérdida de peso a partir de la primera evaluación (4ª semana) en adelante, alcanzando un peso nadir en la semana 60. El cambio promedio del peso corporal a la semana 68 fue de -14,9% con semaglutida y -2,4% con placebo. Lo que corresponde a una media de pérdida de peso de -15,3kg en el grupo con semaglutida y de -2,6kg en el grupo placebo. Este estudio también evaluó el perímetro de la cintura, -13,54cm con semaglutida vs. -4,14cm con placebo. Hubo cambios a favor de la semaglutida respecto a los niveles de HbA1c, glucosa en ayunas, proteína C reactiva y los niveles de lípidos en ayunas. Además, la masa grasa total y la masa grasa visceral se redujeron desde el inicio con semaglutida, en cambio, la masa magra total, aunque disminuyó en términos absolutos (kg), aumento en proporción a la masa corporal total en el grupo semaglutida. Los efectos secundarios fueron gastrointestinales de gravedad leve a moderada (nauseas, diarrea, vómitos y estreñimiento) 89,7% en el grupo semaglutida y 86,4% en grupo placebo. Como efectos adversos graves (gastrointestinales y trastornos hepato biliares) se notificaron 9,8% y 6,4% de los grupos con semaglutida y placebo, respectivamente. También, se

notificaron trastornos con la vesícula biliar (principalmente colelitiasis) en el 2,6% y el 1,2% del grupo semaglutida y placebo, respectivamente.

Otro estudio (15) describió una pérdida de peso de -17,4% con semaglutida vs. -5,0% con placebo desde la semana 0 a la 68. Además, desde la semana 20 a la semana 68 la presión arterial sistólica se mantuvo estable con semaglutida y aumentó con placebo. También, el grupo con semaglutida disminuyeron los niveles de HbA1c, glucosa en ayunas y mejoras en el perfil lipídico. Los efectos secundarios adversos que se registraron fueron un 84,3%, en los que un 71,4% fueron gastrointestinales de gravedad leve a moderada (41,9% con semaglutida frente a 26,1% con placebo). Se notificaron casos de colelitiasis (2,8% con semaglutida vs. 3,7% con placebo).

En el estudio de Garvey WT y colaboradores (16) se observó un cambio en el peso corporal desde la semana 0 a la semana 104 de -15,2% con semaglutida y de -2,6% con placebo. El peso nadir en el grupo con semaglutida se observa en la semana 76. Además, la semaglutida se asoció a mayores reducciones en el perímetro de cintura (-14,4cm con semaglutida vs. -5,2cm) y presión arterial (-5,7mmHg con semaglutida vs.  $-1,6 \pm 1,2$ mmHg con placebo) y se describieron mejoras en el grupo con semaglutida en la presión arterial diastólica, HbA1c, glucosa en ayunas, insulina sérica en ayunas, proteína C reactiva, colesterol total, col-LDL, col-VLDL y triacilglicéridos. Los efectos adversos fueron mayoritariamente gastrointestinales de leves a moderados y transitorios (náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento), 82,2% con semaglutida frente a 53,9% con placebo. También, se notificaron trastornos de la vesícula biliar, 2,6% con semaglutida vs. 1,3% con placebo.

Otro artículo (17) describe la pérdida de peso desde la semana 0 a la semana 68, -16,0% con semaglutida vs. -5,7% con placebo, ambos combinados con terapia conductual intensiva y sustitutivos de comidas. El 35,7% con semaglutida frente al 3,7% con placebo consiguió haber perdidos un 20% o más del peso corporal basal en la semana 68. También hubo cambios en el perímetro de cintura (-14,6cm con semaglutida vs. -6,3cm con placebo) y en la presión arterial sistólica (-5,6mmHg con semaglutida vs. 1,6mmHg con placebo). Además, en el grupo con semaglutida se asoció a una mayor reducción de los niveles de proteína C reactiva, mejora perfil lipídico y reducción de HbA1c. Los efectos adversos fueron mayoritariamente gastrointestinales de intensidad leve-moderada en un 82,8% con semaglutida y 63,2%

con placebo. Se registraron efectos relacionados con la vesícula biliar (4,9% con semaglutida y 1,5% con placebo).

Por último, en el estudio de Wharton S y otros autores (18) registraron un cambio medio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 de -14,8% con semaglutida y -2,4% con placebo. Además, las puntuaciones en los cuestionarios de picoteo por lo dulce mejoraron significativamente con semaglutida frente al grupo placebo entre las semanas 20 y 52, pero no fueron significativas en la semana 104. No hubo asociación entre el dominio de estado de ánimo positivo y el cambio de peso corporal en el grupo con semaglutida. Las puntuaciones para resistir a los antojos y la dificultad para controlar la alimentación mejoraron significativamente con semaglutida frente al placebo. En la semana 104, aquellos con una reducción de peso de más del 20% tuvieron una puntuación media de hambre de 3,9 sobre 6, mientras que los que tenían una reducción del peso corporal menor al 20% tenían una puntuación de 4,6 sobre 6.

## **ENSAYO CLÍNICO CON SEMAGLUTIDA Y LIRAGLUTIDA**

Uno de los ensayos comparó los efectos de semaglutida y liraglutida.

El estudio de Rubino MD y colaboradores (14) registró el cambio medio en el peso corporal desde el inicio del estudio hasta la semana 68 y fue de -15,8% con semaglutida y -6,4% con liraglutida y -1,9% con placebo. Los participantes que lograron una pérdida del 10% o más, del 15% o más y del 20% más, fueron del 70,9%, 55,6% y 38,5% con semaglutida y del 25,6%, 12,0% y 6,0% con liraglutida y del 15,4%, 6,4% y 2,6% con placebo. Además, se observó disminución en el perímetro de cintura (-13,2cm con semaglutida vs. -6,6cm con liraglutida), en la presión arterial sistólica y diastólica (-5,7mmHg y -5,0 mmHg, respectivamente con semaglutida y -2,9mmHg y -0,5mmHg, respectivamente con liraglutida), en el colesterol total (-7,1mg/dL con semaglutida y -0,1 mg/dL con liraglutida), col-LDL (-6,5 mg/dL con semaglutida y +0,9mg/dL con liraglutida), col-VLDL (-20,7mg/dL con semaglutida y -10,9 mg/dL con liraglutida) y triacilglicéridos (-20,7 mg/dL con semaglutida y -11,0 mg/dL con liraglutida). Los trastornos adversos fueron mayoritariamente gastrointestinales y más frecuentes con semaglutida y liraglutida, reportados por el 84,1% y el 82,7% respectivamente y el 55,3% en el grupo placebo. El 7,9% con semaglutida, 11,0% con

liraglutida y el 7,1% con placebo notificaron efectos adversos graves. Y también se informaron trastornos de la vesícula biliar (0,8% con semaglutida, 3,1% con liraglutida y 1,2% con placebo).

## **ENSAYOS CLÍNICOS CON LIRAGLUTIDA**

Cuatro los estudios incluidos en la revisión sistemática administraron liraglutida para observar sus efectos en pacientes con sobrepeso y obesidad sin diabetes mellitus. La dosis administrada en todos los estudios fue de 3.0mg/ día mediante inyección subcutánea. Durante las primeras 4 semanas la dosis se incrementa semanalmente con una dosis de 0.6mg, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

El estudio de Wadden TA y otros autores (19) observaron una pérdida de peso a la semana 56 de -7,5% para el grupo con liraglutida y -4,0% para el placebo. En la semana 32 del estudio se observa que los dos grupos llegan a su peso nadir. La proporción de participantes que consiguen una pérdida mayor a 5% del peso corporal a las 56 semanas fue de 61,7% con liraglutida y del 38,8% con placebo. La proporción que perdió más de un 10% del peso corporal fueron de 30,5% y 19,8%, respectivamente, y más del 15% fueron del 18,1% y del 8,9%, respectivamente. Además, se registró que una mayor proporción de los pacientes con liraglutida que con placebo (78,7% vs 52,7%, respectivamente) perdieron más de 4% del peso basal en la semana 16. También se observó que el perímetro de cintura disminuyó más significativamente en los participantes de liraglutida que en el placebo (-9,4cm vs. -6,7cm). También se observaban mejoras en los lípidos y en la presión arterial sistólica y diastólica en ambos grupos en la semana 56, pero sin diferencias entre ambos grupos. Además, se evaluaron los eventos adversos y los más frecuentes fueron gastrointestinales (71% con liraglutida y 49% con placebo), la mayoría de los efectos fueron leves y transitorios.

En otro estudio (20) demostraron las diferencias entre 4 grupos: liraglutida; liraglutida junto con actividad física (grupo combinación); placebo y solo actividad física. Los cambios desde el inicio hasta la semana 52 se vieron reflejados en el perímetro de cintura (+4,6cm placebo, -0,3cm actividad física, -1,2cm liraglutida, -6,3cm combinación). También se vieron reflejados en el peso corporal (+6,1kg placebo, +0,7kg actividad física, -1,9kg liraglutida, -6,0kg combinación) y en el porcentaje de

grasa total (+0,3% placebo, -1,8% actividad física, -1,9% liraglutida, -3,7% combinación). Los eventos adversos fueron gastrointestinales y se notificaron con mayor frecuencia en los grupos que recibieron liraglutida (45% placebo, 65% actividad física, 86%liraglutida y 71% combinación).

Otros autores (21) repartieron a los participantes en 3 grupos: Grupo1, seguían dieta pautada y actividad física; Grupo 2, dieta pautada, actividad física y liraglutida; y grupo 3, Dieta pautada, actividad física, liraglutida y sustitutivos de comidas durante 12 semanas de 1000-1200 kcal por día. La dieta que se les pautó fue según el peso corporal de los participantes, los que tenían un peso menos de 113,6kg siguieron una dieta de 1200-1499kcal/día y los que tenían un peso igual o superior a 113,6kg siguieron una dieta de 1500-1800kcal por día. Los cambios descritos en el peso corporal basal desde el inicio hasta la semana 52 fueron de  $6,1\pm 1,3\%$  en el grupo 1,  $11,5\pm 1,3\%$  en el grupo 2 y  $11,8\pm 1,3\%$  en el grupo 3. Ambos grupos tratados con liraglutida perdieron significativamente más peso que los tratados solo con dieta y actividad física. Las intervenciones 2 y 3 no difirieron significativamente en la semana 52, pero si en la semana 24, cuando las pérdidas fueron del  $10,1\pm 0,6\%$  y del  $12,2\pm 0,6\%$ , respectivamente. Además, se describieron mejoras clínicamente significativas en las tres intervenciones en la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardiaca, el col-LDL, los triacilglicéridos y la depresión, aunque las diferencias entre los tres grupos no fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, los efectos adversos fueron mayoritariamente gastrointestinales (náuseas, gastroenteritis y estreñimiento) e infección de las vías respiratorias superiores. Estos efectos fueron mayores en los grupos tratados con liraglutida.

Con ello, otro estudio (22) evaluó la administración de liraglutida sobre el impacto en la calidad de vida durante 3 años de seguimiento. Los participantes que perdieron más de un 15% del peso corporal desde el inicio hasta el final de la intervención fueron un 10,9% (n= 161) de los participantes con liraglutida y 3,1% (n=23) de los participantes con placebo. Además, de los participantes que perdieron entre el 10-14,9% de peso corporal fueron de 13,8% con liraglutida y 6,8% con placebo. Y, de los que perdieron de entre el 5-9,9% del peso corporal fueron del 24,7% con liraglutida frente 13,7% con placebo. El aumento de peso a lo largo de 3 años fue evidente en 38,6% (n=285) de los participantes con placebo y del 14,9% (n=219) de los participantes con liraglutida. Asimismo, al inicio del estudio se observaron unas puntuaciones en el cuestionario de

impacto del peso en la calidad de vida (IWQOL- Lite, por sus siglas en inglés) en ambos grupos de “deterioro moderado”, un 1,2% del grupo liraglutida obtuvo la puntuación máxima del cuestionario en comparación con el 0,3% de los participantes con placebo. A los 3 años de estudio, un 9,1% de participantes del grupo con liraglutida consiguieron la puntuación máxima en el IWQOL-Lite frente al 4,6% de participantes en el grupo placebo. Se observaron mejoras significativas en las subescalas de autoestima, vida sexual, angustia y trabajo, con liraglutida vs. Placebo.

## **DISCUSIÓN**

Los 11 estudios incluidos en la revisión fueron ensayos clínicos aleatorizados. Los participantes tenían sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus 2 y se les administró semaglutida una vez por semana una dosis de 2,4mg o liraglutida una vez al día 3,0mg, uno de los estudios comparó el efecto de ambos. Inicialmente, estos fármacos se desarrollaron para pacientes con diabetes mellitus 2 pero se vio que están relacionados con la pérdida de peso y, por lo tanto, con la mejora del riesgo cardiovascular. Lo que nos abre una vía de investigación sobre la influencia y seguridad de estos fármacos en la pérdida de peso en pacientes sin diabetes mellitus.

En primer lugar, cabe destacar que tanto la semaglutida como la liraglutida mostraron una capacidad significativa para inducir pérdida de peso en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. En general, se observó que la pérdida de peso con semaglutida fue más pronunciada en comparación con el placebo, con reducciones porcentuales que oscilaron entre 13,3% y el 17,4%. Similarmente, la liraglutida también demostró una efectividad notable, con reducciones porcentuales que variaron entre el 6,4% y el 7,5%. Estas cifras son consistentes con estudios previos que han demostrado el efecto beneficioso de los agonistas del receptor de GLP-1 en la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad (23).

Además de la pérdida de peso, ambos fármacos mostraron efectos favorables en otros parámetros relacionados con la salud metabólica y cardiovascular. Se observaron mejoras significativas en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa en ayunas, perfil lipídico y presión arterial en los grupos tratados con semaglutida y liraglutida en varios estudios. Estos hallazgos sugieren que estos fármacos no solo son efectivos para la pérdida de peso, sino que también pueden tener beneficios

adicionales en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas asociadas con la obesidad.

Es interesante destacar que la comparación directa entre semaglutida y liraglutida en un estudio específico mostró diferencias en la magnitud de la pérdida de peso. En este estudio, la semaglutida demostró una mayor reducción de peso en comparación con la liraglutida, lo que sugiere que puede haber diferencias en la eficacia entre estos dos fármacos. Además, la semaglutida también mostró mayores mejoras significativas en el perímetro de cintura, en la presión arterial sistólica y diastólica y en el perfil lipídico (colesterol total, col-LDL, col-VLDL y triglicéridos). Sin embargo, es importante considerar que este estudio fue solo uno de los varios incluidos en esta revisión sistemática y que se necesitan más investigaciones para confirmar estas diferencias y comprender mejor los mecanismos subyacentes.

Los seis estudios que administraron semaglutida han demostrado una mayor pérdida de peso en comparación con el placebo. Además, una dosis 2,4mg de semaglutida a la semana condujo a mayores reducciones en los síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca comparado con el placebo. Se tiene que considerar que cinco de los seis estudios ofrecieron conjuntamente al tratamiento de semaglutida asesoramiento nutricional, con dietas hipocalóricas (reducción de 500 kcal/día), y recomendaciones en la actividad física. Uno de estos estudios (17) ofreció una dieta hipocalórica de 1000-1200 kcal con sustitutos de una comida durante 8 semanas y después, una dieta de 1200-1800kcal sin sustitutos y 100 min de actividad física a la semana. Se ha observado que en los estudios que se administró conjuntamente el fármaco, asesoramiento nutricional y actividad física la pérdida de peso fue mayor. Además, un estudio (15) describió que entre la semana 20 y la semana 68 hubo una reducción en el uso de otras medicaciones antihipertensivas y para dislipemias, y esta fue mayor en los participantes en el grupo con semaglutida en comparación con el placebo. Específicamente, un 11,8% de los participantes en el grupo con semaglutida redujo la medicación para dislipemias, en comparación con el 1,6% en el grupo placebo. Asimismo, el 25,5% de participantes en el grupo semaglutida disminuyó la medicación antihipertensiva, comparado con el 11,9% en el grupo placebo.

Los estudios preclínicos sugieren que la pérdida de peso con semaglutida es debido a sus efectos sobre los receptores del péptido similar al glucagón 1 que median los efectos directos e indirectos en las áreas cerebrales involucradas con el apetito,

incluso en el hipotálamo y el cerebro posterior, lo que en última instancia conduce a una reducción de la ingesta. Otros estudios demostraron que la semaglutida moduló la preferencia alimentaria, redujo la ingesta de alimentos y causó la pérdida de peso sin disminuir el gasto energético (24). En el estudio de Wharton S y colaboradores(18) el principal hallazgo fue que los participantes tratados con semaglutida informaron mejoras significativamente mayores en el control del antojo y estos se mantuvieron hasta la semana 104.

Los estudios realizados por Garvey WT y colaboradores y Wharton S y colaboradores destacan por tener una larga duración en comparación con otros ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática. Estos estudios se centraron en evaluar la eficacia y seguridad de la semaglutida en el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesidad, y se extendió por un periodo de 104 semanas, lo que nos puede proporcionar una visión más completa sobre los efectos a largo plazo. Estos describen una pérdida inicial de peso que se estabiliza a la semana 60 y se mantiene hasta el final del estudio. En la semana 104, los participantes en el grupo semaglutida habían logrado una pérdida de 15,5% desde el inicio, una diferencia de 12,6 puntos porcentuales frente al placebo. Por lo tanto, lo que indican estos estudios es que las pérdidas de peso reportadas durante 68 semanas de tratamiento se pueden mantener con el tratamiento continuado con semaglutida hasta al menos 104 semanas. Por otro lado, también se describe que los participantes tratados con semaglutida informaron mejoras significativamente mayores en el control del antojo en comparación con el grupo placebo y estas mejoras persistieron hasta la semana 104. Estos efectos sobre el control de la alimentación se asociaron con una pérdida de peso de ~15% y el mantenimiento de esa pérdida de peso hasta 104 semanas. Estudios anteriores (25) estudiaron los efectos de 2,4mg de semaglutida una vez a la semana sobre el apetito y la ingesta calórica durante 20 semanas en 72 participantes con obesidad y también describió una mayor pérdida de peso (10,4kg) con semaglutida frente al placebo (0,4kg) y los resultados indicaron un mejor control general de alimentación, menos antojos de alimentos y menos hambre asociada con una reducción de la ingesta energética con semaglutida frente a placebo.

Por otro lado, los cuatro estudios incluidos en la revisión que administraron liraglutida hubo una pérdida de peso significativa en comparación con el grupo placebo. La pérdida de peso fue mayor cuando se combinó junto con dietas pautadas y actividad

física. Además, en el estudio de Wadden y colaboradores se describe que los participantes tratados con liraglutida, en comparación con el placebo, lograron reducciones significativamente mayores en los factores de riesgo cardiometabólico, incluida la circunferencia de la cintura, la HbA<sub>1c</sub> y la glucosa plasmática en ayunas. Las mayores reducciones en estas dos últimas variables se atribuyen probablemente a los efectos directos de la liraglutida en el control glucémico.

Aunque los resultados son alentadores, es fundamental considerar los efectos adversos asociados con el uso de estos fármacos. Los efectos secundarios más comúnmente reportados incluyen náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Estos efectos suelen ser transitorios y disminuir con el tiempo; sin embargo, pueden ser lo suficientemente significativos como para que algunos participantes abandonen el tratamiento. En alguno de los estudios más a largo plazo (16)(18) se observó que la mayoría de los efectos adversos ocurrieron durante las primeras semanas de tratamiento y se resolvieron con el tiempo. Se describen estos eventos gastrointestinales de gravedad leve a moderada, transitorios y suelen ocurrir durante las primeras 20 semanas del tratamiento durante el aumento de la dosis. Además, se han realizado investigaciones de si estos efectos secundarios podían estar relacionados con la pérdida de peso y se ha descrito como la contribución de náuseas y vómitos se relacionaron mínimamente con la pérdida de peso (26).

Por otro lado, se han reportado algunos casos de efectos adversos más graves, como pancreatitis y enfermedades de la vesícula biliar, aunque estos son relativamente raros y no se relacionan con la administración del fármaco. Es importante realizar un seguimiento cuidadoso de los participantes para detectar cualquier efecto adverso temprano y ajustar el tratamiento cuando sea necesario. También es esencial explicar detalladamente a los participantes sobre los posibles efectos secundarios y cómo manejarlos para mejorar la adherencia al tratamiento (14).

Los estudios sugieren que los pacientes con un IMC elevado,  $\geq 30\text{kg/m}^2$  o  $\geq 27\text{kg/m}^2$  con comorbilidades asociadas al sobrepeso como hipertensión, dislipemia i prediabetes, pueden beneficiarse más significativamente de estos tratamientos.

Se ha evidenciado también que estos fármacos pueden ser beneficiosos en participantes con sobrepeso u obesidad que tienen pre-diabetes. En personas con pre-diabetes la administración de liraglutida durante un año se observó que mejora las

respuestas postprandiales de glucosa y glucagón y la función de las células beta, en comparación con el placebo (27). Estos efectos se ha visto que mejoran la calidad de vida de los participantes y se mantienen a largo plazo (28).

Además, otros estudios han destacado situaciones en las que los pacientes podrían beneficiarse de este fármaco. Por ejemplo, en pacientes que experimentan reganancia de peso después de una cirugía bariátrica, se ha demostrado que estos fármacos son una opción segura y efectiva para lograr una pérdida de hasta dos tercios del peso recuperado (29). También, se ha descrito que en pacientes con hígado graso no alcohólico y enfermedades neurodegenerativas los GLP-1RA han mostrado actividad hepatoprotectora y neuroprotectora en ensayos con animales y humanos (30)(31).

## **LIMITACIONES**

En primer lugar, la mayoría de los estudios tenían una duración de seguimiento de hasta máximo 1 años, lo que limita la capacidad para evaluar los efectos a largo plazo de estos fármacos. Además, la población estudiada en estos ensayos clínicos fue muy específica, en su mayoría adultos de mediana edad, sin eventos cardiovasculares previos como infarto o ICTUS, sin síndrome metabólico ni enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, no se incluyeron mujeres embarazadas, entre otros, lo que limita la generalización de los resultados.

En segundo lugar, no todos los estudios administran el fármaco con la misma intervención en estilo de vida, específicamente en cuanto a alimentación y actividad física. Esto puede generar diferencias en los resultados de pérdida de peso entre los estudios. La razón subyacente de la pérdida de peso no está completamente clara, probablemente debido a la interacción de influencias biológicas y sociales complejas que no se abordan plenamente en los estudios. Además, en la totalidad de los estudios no se especifica si las mejoras en el riesgo cardiovascular son atribuibles únicamente a la administración del fármaco, a la pérdida de peso, o una combinación de ambos factores.

## CONCLUSIONES

A partir de los datos analizados en esta revisión sistemática, se concluye que la administración de semaglutida y liraglutida producen una pérdida de peso significativa en pacientes con un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  o  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$  con alguna comorbilidad asociada, sin DM2. Estos fármacos no solo inducen una pérdida de peso significativa, sino que también ofrecen beneficios adicionales para la salud cardiovascular, lo cual puede contribuir a una reducción del riesgo cardiovascular. Además, se ha demostrado que 2,4mg de semaglutida y 3,0mg de liraglutida muestra una pérdida de peso clínicamente significativa cuando se usa en combinación de modificadores de estilo de vida en pacientes con obesidad. Los efectos adversos observados, mayoritariamente gastrointestinales, fueron en su mayoría leves y transitorios, por lo que se puede afirmar que estos fármacos son seguros en el contexto del manejo de la obesidad.

Sin embargo, es necesario realizar más estudios para confirmar estos hallazgos y evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de estos tratamientos en el manejo de la obesidad y otras enfermedades relacionadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pedrosa MR, Franco DR, Gieremek HW, Vidal CM, Bronzeri F, de Cassia Rocha A, et al. GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What Have We Achieved so Far? *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Feb 21];24(11):867–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36044100/>
2. Updike WH, Pane O, Franks R, Saber F, Abdeen F, Balazy DD, et al. Is it Time to Expand Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Use for Weight Loss in Patients Without Diabetes? *Drugs* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Feb 21];81(8):881–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33929717/>
3. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 26];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37152942/>
4. Taha MB, Yahya T, Satish P, Laird R, Agatston AS, Cainzos-Achirica M, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists: A Medication for Obesity Management. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Feb 21];24(8):643–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35624390/>
5. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight: A Meta-Analysis. *Exp Diabetes Res* [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 2];2012. Available from: </pmc/articles/PMC3362858/>
6. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the Treatment of Obesity. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 22];33(3):159. Available from: </pmc/articles/PMC9209591/>
7. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 25];13. Available from: </pmc/articles/PMC9260566/>
8. Haq Ansari HU, Qazi SU, Sajid F, Altaf Z, Ghazanfar S, Naveed N, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract* [Internet]. 2024 Feb [cited 2024 Feb 26];30(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38029929/>
9. Tan HCQ, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Feb 21];37(2):65. Available from: </pmc/articles/PMC9758543/>
10. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Apr 25];46. Available from: </pmc/articles/PMC8085572/>
11. Qin W, Yang J, Deng C, Ruan Q, Duan K. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 May 26];26(3):911–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016699/>
12. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al.

- Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Sep 21 [cited 2024 Apr 25];389(12):1069–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622681/>
13. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2024 Apr 25];384(11):989–1002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/>
  14. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2024 Apr 25];327(2):138–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015037/>
  15. 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* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2024 Apr 25];325(14):1414–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755728/>
  16. 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* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Apr 25];28(10):2083–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36216945/>
  17. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2024 Apr 25];325(14):1403–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625476/>
  18. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 25];31(3):703–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36655300/>
  19. 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 (Silver Spring)* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Apr 25];28(3):529–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32090517/>
  20. Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, Lundgren JR, Janus C, Blond MB, et al. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 25];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36841762/>
  21. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Apr 25];27(1):75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32090517/>
  22. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clin Obes* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Apr 25];8(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045079/>
  23. Iqbal J, Wu HX, Hu N, Zhou YH, Li L, Xiao F, et al. Effect of glucagon-like peptide-1

- receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obes Rev* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 May 10];23(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35194917/>
24. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI insight* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2024 May 10];5(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213703/>
  25. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 May 18];23(3):754–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33269530/>
  26. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 30];70(1):5–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706925/>
  27. Jensen SBK, Juhl CR, Janus C, Lundgren JR, Martinussen C, Wiingard C, et al. Weight loss maintenance with exercise and liraglutide improves glucose tolerance, glucagon response, and beta cell function. *Obesity* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 22];31(4):977–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.23715>
  28. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clin Obes* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 May 22];8(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC5813214/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30411114/)
  29. Jensen AB, Renström F, Aczél S, Folie P, Biraima-Steinemann M, Beuschlein F, et al. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *Obes Surg* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 29];33(4):1017. Available from: [/pmc/articles/PMC9918402/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811114/)
  30. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, Koo SH, Soon GH, Kam CJ, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 May 30];39(5):941–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721572/>
  31. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharm Res* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 May 30];39(6):1233. Available from: [/pmc/articles/PMC9159769/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35194917/)