



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad de los análogos de GLP-1 como tratamiento para la perdida de peso en pacientes obesos

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2023

Autor: Carlos Santonja Faes
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE OBESIDAD.....	6
1.2. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OBESIDAD.....	7
1.2.1. <i>Abordaje no farmacológico</i>	7
1.2.2. <i>Abordaje farmacológico</i>	8
1.3. ANÁLOGOS GLP-1 (LIRAGLUTIDA Y SEMAGLUTIDA).....	9
2. OBJETIVO DEL TRABAJO.....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
3.2. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	13
3.3. FUENTES DOCUMENTALES CONSULTADAS.....	14
3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	15
3.6. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
3.7. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	16
3.8. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	16
3.9. HERRAMIENTA DE VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	17
4. RESULTADOS.....	18
4.1. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	18
4.2. RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS.....	18
4.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	20
4.4. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	20
4.5. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INTERVENCIÓN.....	22
4.6. RESULTADOS E INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES.....	24
5. DISCUSIÓN.....	26
6. CONCLUSIONES.....	34
7. ANEXOS.....	35
7.1. TABLA DE ABREVIATURAS.....	35
7.2. AUTORIZACIÓN COIR.....	35
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia mundial estimada y número de adultos con obesidad en 2010-2030.	7
Tabla 2. Búsqueda descriptores según la metodología PICO.	14
Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda.....	15
Tabla 4. CONSORT 2010.	19
Tabla 5. Características generales del estudio y la muestra.....	21
Tabla 6. Características generales de la intervención.	22
Tabla 7. Características generales de los resultados.	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Efectos fisiológicos hormona GLP-1.....	10
Figura 2: Diagrama de flujo. Proceso de selección de estudios.....	18

RESUMEN.

Antecedentes: La obesidad es un problema global de salud pública con pocas opciones farmacológicas que, además, presentan una limitada eficacia. Durante los últimos años, los análogos del péptido 1 similar de glucagón (GLP-1), semaglutida y liraglutida, han sido foco de estudio por su potencial eficacia para reducir el peso y su seguridad.

Métodos: En las búsquedas iniciales de la presente revisión bibliográfica se obtuvieron 588 estudios relacionados a través de la base de datos de la salud MEDLINE vía PubMed. De dichos estudios, se seleccionaron 14 después de haber aplicado los criterios de inclusión y exclusión. De este total, se analizó el riesgo de sesgo mediante la plantilla CONSORT 2010 y se siguieron los criterios de la declaración PRISMA. En los artículos revisados, se estudiaron los siguientes parámetros: la reducción de peso media respecto al peso inicial, el porcentaje de pacientes que redujeron un 5%, 10%, 15% o 20% del peso inicial, el porcentaje de pacientes que padecieron eventos adversos y eventos adversos graves y la probabilidad de interrumpir el tratamiento a causa de eventos adversos.

Resultados: La eficacia de lograr una pérdida de peso más alta fue mayor con la semaglutida frente a liraglutida, aunque, ambos presentan mayor eficacia que el placebo. La pérdida máxima de peso no coincide con la tasa máxima de eventos adversos, generalmente problemas gastrointestinales. En cuanto al porcentaje de pacientes que padecieron eventos adversos graves y el tanto por ciento de pacientes que se retiraron del tratamiento, la incidencia fue generalmente baja, pero los GLP-1 mostraron unos resultados algo más elevados.

Conclusiones: Entre los adultos con sobrepeso u obesidad, la semaglutida y liraglutida mostraron una pérdida de peso significativamente mayor al uso de placebo sumado al asesoramiento de dieta y actividad física. Comparando ambos análogos, los resultados obtenidos con semaglutida fueron mejores que los resultados obtenidos con liraglutida.

Palabras clave: Obesity, Glucagon-Like Peptide 1, Weight Loss, Liraglutide, Semaglutide.

ABSTRACT.

Background: Obesity is a global public health problem with few pharmacological options, which additionally show limited efficacy. Over the past few years, research has focused on the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues – semaglutide and liraglutide – due to their safety and potential efficacy in weight reduction.

Methods: In the initial searches of the present literature review, 588 studies were obtained through MEDLINE healthcare database via PubMed. From these studies, after applying the inclusion and exclusion criteria, 14 were selected. The risk of bias was analyzed in the selected studies using CONSORT 2010 template and PRISMA statement criteria. The following parameters were studied in the reviewed articles: mean weight reduction from baseline weight, percentage of patients who reduced 5%, 10%, 15% or 20% of baseline weight, percentage of patients who suffered adverse events and serious adverse events, and the probability of discontinuation due to adverse events.

Results: The efficacy of achieving higher weight loss was greater with semaglutide versus liraglutide. Nonetheless, both have greater efficacy than placebo. Maximum weight loss does not coincide with the maximum rate of adverse events, usually gastrointestinal problems. In terms of the percentage of patients with serious adverse events and the percentage of patients who withdrew from treatment, the incidence was generally low, but GLP-1s showed somewhat higher results.

Conclusions: Among overweight or obese adults, semaglutide and liraglutide showed significantly greater weight loss than placebo, also following a diet and carrying out physical exercise. Both analogues considered, the results with semaglutide were better than those with liraglutide.

Key words: Obesity, Glucagon-Like Peptide 1, Weight Loss, Liraglutide, Semaglutide.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Epidemiología de obesidad.

La obesidad se ha convertido en un importante problema de salud pública en todo el mundo y muchas de las principales instituciones la caracterizan como una enfermedad crónica. Esta enfermedad refleja un impacto multifactorial y complejo que está condicionado por muchos factores genéticos, fisiológicos conductuales y culturales. Las complicaciones clínicas de la obesidad abarcan una variedad de trastornos que incluyen: complicaciones metabólicas (diabetes, hipertensión o enfermedad del hígado graso), mecánicas (apnea del sueño o problemas ortopédicos), psiquiátricas (ansiedad o depresión), cardiovasculares y oncológicas. Actualmente, es una de las causas más comunes de mortalidad y morbilidad en todo el mundo (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. La medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población es el índice de masa corporal (IMC), pues no establece ninguna diferencia en cuanto al sexo y la edad en adultos. Sin embargo, hay que considerarla como un valor aproximado porque puede no corresponderse con el mismo nivel de grosor en diferentes personas. El IMC es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso cuando el IMC es igual o superior a 25 y la obesidad cuando el IMC es igual o superior a 30 (2).

Según la OMS, en 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales más de 650 millones eran obesos. En 2016, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres) padecían sobrepeso. En general, en 2016, alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos. Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad se ha triplicado

(2). En la Tabla 1 puede observarse una estimación de la prevalencia mundial que va en aumento junto al número de adultos con obesidad entre el 2010 y el próximo 2030 (3).

Tabla 1. Prevalencia mundial estimada y número de adultos con obesidad en 2010-2030.

Prevalencia de obesidad en adultos	2010		2025		2030	
	% Adultos	Número	% Adultos	Número	% Adultos	Número
Obesidad (Clase I, II y III) IMC \geq 30 Kg/m ²	11,4%	511m	16,1%	892m	17,5%	1025m
Obesidad (Clase II y III) IMC \geq 35 Kg/m ²	3,2%	143m	5,1%	284m	5,7%	333m
Obesidad (Clase III) IMC \geq 40 Kg/m ²	0,9%	42m	1,7%	93m	1,9%	111m

IMC: índice de masa corporal.

Fuente: Word Obesity Atlas 2022 (3).

1.2. Abordaje terapéutico de la obesidad.

1.2.1. Abordaje no farmacológico.

Tanto la alimentación como el ejercicio físico representan la piedra angular del control de peso y son claves en el proceso de mantener una pérdida de peso a largo plazo. Aunque las guías sugieren farmacoterapia adyuvante para adultos con un IMC superior a 30 o a 27 en personas con enfermedades coexistentes, la alimentación y el ejercicio deben estar presentes (4).

En cuanto a la alimentación, no existe ninguna pauta alimentaria concreta para reducir el peso. Como medidas más destacadas se incluyen: reducir del aporte de calorías que se consumen, seleccionar los alimentos más saludables, limitar el consumo de alimentos más calóricos y fraccionar bien las comidas. Con la supervisión de un dietista-nutricionista se diseña un plan de alimentación equilibrado y variado que se adapta a las características del paciente (teniendo en cuenta otras enfermedades, edad, nivel de actividad física, grado de obesidad o preferencias del individuo)(5)(6).

En segundo lugar, encontramos la actividad física adaptada a las posibilidades del paciente y practicada de forma regular para ayudar a controlar el peso, mejorar los factores de riesgo y la sensación de bienestar. Para aumentar los niveles de ejercicio físico, se recomienda tener un programa de actividad física y reducir el sedentarismo (5). Se aconseja iniciar con sesiones de ejercicio que representen un total de 150 minutos a la semana de actividad moderada e incrementarlas progresivamente hasta los 300 minutos de actividad moderada o 150 minutos de actividad intensa a la semana. De esta forma, aumenta el gasto de energía y la capacidad cardiorrespiratoria, al mismo tiempo que se reduce la masa grasa y conserva o aumenta la masa magra (7).

Para concluir, los factores psicológicos contribuyen al desarrollo o mantenimiento del sobrepeso y obesidad. También dificultan el inicio de un tratamiento de pérdida de peso. La comida menos saludable (más calórica) tiende a ser más consumida en estados emocionales bajos o negativos. En ese contexto, es interesante destacar que las personas con obesidad tienden a sufrir alteraciones psicológicas (ansiedad, depresión, dificultades en la autoestima). Por ende, aunque el objetivo del cambio sea el peso corporal también se debe mejorar el funcionamiento psicosocial del paciente (5).

1.2.2. Abordaje farmacológico

En cuanto al tratamiento farmacológico adyuvante, su objetivo busca ayudar a la adherencia en los cambios de estilo de vida, así como inducir y mantener la pérdida de peso al vencer las adaptaciones biológicas. Son tratamientos de supervisión e indicación médica y aprobados como tratamiento de la obesidad (5).

A finales del siglo XX, se empezó a comercializar el orlistat cuyo mecanismo de acción se basa en la reducción a nivel intestinal de un 30% de la absorción de grasa consumida. Su posología más común es de 120 mg al día y como efectos adversos destacados se encuentran a nivel digestivo las urgencias fecales, flatulencias o heces oleosas(5).

Por otra parte, combinar bupropión con naltrexona ayuda a controlar la ingesta de comida y el equilibrio calórico. La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides μ y el bupropión, un inhibidor débil de la recaptación neuronal de la dopamina y la norepinefrina. Estos componentes afectan a dos regiones principales del cerebro (el núcleo arcuato del hipotálamo y el sistema dopaminérgico mesolímbico de recompensa) contribuyendo a la disminución del apetito y al aumento del gasto calórico (8). Su posología más común es de 7,8 mg de naltrexona con 78 mg de bupropión una o dos veces al día durante 4-6 semanas. Se considera un fármaco con un beneficio-riesgo desfavorable por sus efectos adversos frecuentes como las náuseas o el aumento de la presión arterial(5).

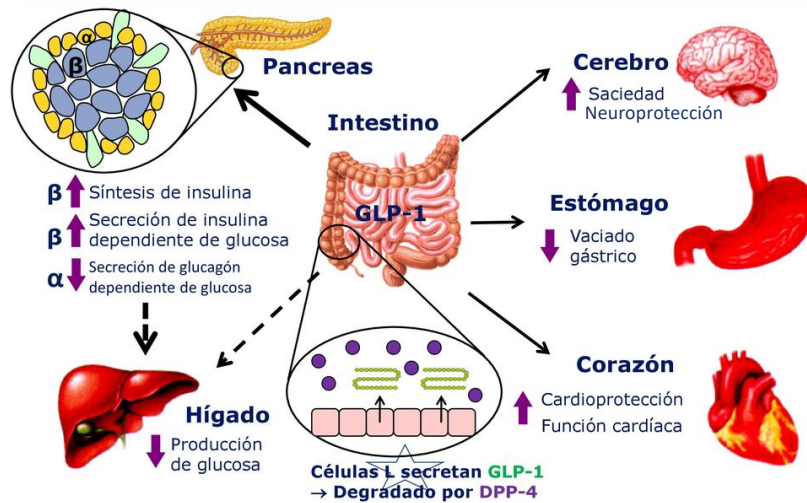
Finalmente, se podría considerar el tratamiento quirúrgico, también conocido como cirugía bariátrica (CB), que continúa en evolución. Los procedimientos más comunes son la gastrectomía tubular y el baipás gástrico o cruce duodenal. Se trata de cirugías con malabsortiva con una limitación de la ingesta oral (5)(6).

1.3. Análogos GLP-1 (Liraglutida y Semaglutida).

El péptido similar al glucagón humano (GLP-1) es un regulador hormonal de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la liberación de glucagón que también modula el apetito, la saciedad y la ingesta de energía. Se han sintetizado fármacos análogos del GLP-1, grupo al que pertenecen la liraglutida y la semaglutida.

La liraglutida presenta un 97% de homología de secuencia de aminoácidos con el GLP-1 humano endógeno frente al 94% de la semaglutida. Ambos fármacos se unen al receptor de GLP-1 y lo activan. En el caso de la semaglutida, esta lo hace de forma selectiva. La hormona GLP-1 presenta distintos efectos fisiológicos empleando distintos mecanismos, como se puede observar esquemáticamente en la Figura 1 (9).

Figura 1. Efectos fisiológicos hormona GLP-1.



Adapted from Baggio & Drucker. *Gastroenterol* 2007;132;2131-57

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1. DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

Fuente: *Biology of Incretins: GLP-1 and GIP* (9).

La semaglutida y liraglutida son análogos modificados de acción prolongada del GLP-1 nativo. Mediante la adición de una cadena lateral del ácido graso C16 (ácido palmítico) que se une a la albúmina, la vida media de la liraglutida es de 13 a 15 horas. La vida media de la semaglutida es de 165 horas, como resultado de un reemplazo de aminoácidos para evitar la degradación de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) y una adición del diácido graso C18 (ácido esteárico). Tanto la liraglutida como la semaglutida están aprobados para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (10).

Ambos fármacos han demostrado producir reducciones sostenidas y clínicamente significativas en el peso corporal en personas con sobrepeso u obesidad, con o sin diabetes tipo 2. La liraglutida fue el primero en estar aprobado en dosis de 1,2 mg o 1,8mg al día, administrado por vía subcutánea para el tratamiento de diabetes tipo 2. Actualmente, se están empleando dosis más altas de hasta 3 mg al día para el control de peso combinadas con dieta y ejercicio (1). Paralelamente, la semaglutida, de acción más prolongada, se está investigando para el control de peso y se emplea en dosis de hasta 2,4 mg una vez por semana por vía subcutánea combinada con dieta y ejercicio (11).

Sin embargo, la desventaja de estos medicamentos es que deben administrarse mediante inyección. Como cualquier medicamento, esto presenta el potencial riesgo de padecer efectos secundarios y algunos de ellos pueden ser graves. Los efectos secundarios más comunes suelen mejorar con el uso continuo del medicamento. Los efectos secundarios más comunes son los problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea (12).



2. OBJETIVOS.

Las estrategias preventivas actuales en la pérdida de peso han tenido poco éxito, ya que los medicamento aprobados tiene una eficacia moderada entre el 3-8% y se recomienda una eficacia entorno al 5-15% (3) para reducir las complicaciones relacionadas con la obesidad y mejorar la calidad de vida (2). Este objetivo puede ser difícil de lograr y mantener solamente con intervenciones en el estilo de vida de los pacientes. Por ello, se han buscado nuevas terapias farmacológicas para promover y mantener la pérdida de peso con reducidos efectos secundarios (11). En este sentido, destacan los análogos del GLP-1, semaglutida y liraglutida, aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Tras el suministro de dichos análogos, se ha observado una pérdida de peso, lo cual ha llevado a investigar su eficacia en relación con la reducción de peso independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Por tanto, el objetivo principal de esta revisión bibliográfica es evaluar la eficacia de ambos fármacos en la reducción de peso en comparación con el placebo en personas con obesidad. También se tiene en cuenta la seguridad de estos fármacos recabando información sobre los perfiles de eventos adversos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Diseño del estudio.

Se ha realizado una revisión bibliográfica siguiendo la literatura relacionada con la pregunta de investigación, dando lugar a un estudio descriptivo transversal y de análisis crítico de los trabajos recuperados. La búsqueda de bibliografía tuvo lugar entre los meses de julio de 2022 a octubre de 2022, siguiendo las recomendaciones de “*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*”: La declaración PRISMA (13). La oficina de investigación responsable (OIR) aprobó esta revisión bibliográfica, con el código: **TFG.GFA.MSGG.CSF.230108.**

3.2. Protocolo de búsqueda.

Se siguió la estrategia PICO (Acrónimo formado por sus siglas en inglés: P: Patients, I: Interventions, C: Comparisons, O: Outcomes) para facilitar la búsqueda de las palabras clave, la posterior construcción de la ecuación de búsqueda y la redacción de los objetivos, junto con los criterios de elegibilidad.

En primer lugar, se realizó la pregunta clínica objeto de estudio en nuestra revisión sistemática: ¿son eficaces la semaglutida o liraglutida para la pérdida de peso en pacientes obesos con o sin diabetes tipo 2?. A continuación, se siguió la metodología PICO que se estructura a partir de 4 componentes:

- **Población (P):** grupo de pacientes o población de interés.
- **Intervención (I):** la intervención que se va a investigar. Uso de liraglutida o semaglutida.
- **Comparativa (C):** ¿Qué alternativa u opción terapéutica se puede comparar con la intervención?.
- **Resultados (O):** resultados medibles de interés.

3.3. Fuentes documentales consultadas.

Los datos se obtuvieron a través de la base de datos informatizada Medline (vía PubMed). El proceso de obtención de los descriptores DeCS y los términos MeSH se encuentra en la Tabla 2, que aparece a continuación.

Tabla 2. Búsqueda descriptores según la metodología PICO.

Tipos descriptores	Palabras clave	Descriptor DeCS	Término MESH
Población	Diabéticos tipo 2	Diabéticos tipo 2	Diabetes Mellitus, Type 2
	Sobrepeso y obesidad.	Obesidad	Obesity
Intervención	Liraglutida y Semaglutida	Análogos GLP-1	Glucagon-Like Peptide 1
Comparativa	Tratamiento con Liraglutida, Semaglutida o Placebo		
Resultados	Pérdida peso	Pérdida de peso	Weight Loss

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

Fuente: elaboración propia.

3.4. Criterios de inclusión.

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- Publicaciones de los últimos 10 años.
- Estudios realizados en humanos.
- Pacientes obesos o con sobrepeso.
- Estudios con medidas de resultado basados en pérdida de peso.
- Estudios donde se analiza el efecto de la liraglutida o semaglutida.
- Tener un objetivo que coincida con el trabajo de estudio.

3.5. Criterios de exclusión.

- Estudios que analizan otras patologías, intervenciones farmacológicas, poblaciones de estudio o que analiza otras terapias que no son objeto de estudio en esta revisión bibliográfica.
- Estudios a los que no se consiguió acceso al texto completo.
- Estudios en los cuales la redacción es en un idioma distinto al inglés o al español.

3.6. Estrategia de búsqueda.

Se emplearon las siguientes palabras claves combinadas: “Glucagon-Like Peptide 1”, “Obesity”, “Diabetes Mellitus, Type 2” y “Weight Loss”. Para ejecutar la búsqueda más eficiente, se utilizaron los operadores booleanos (AND y OR). Todas ellas se buscaron como términos Mesh en la base de datos Medline (vía PubMed). Se utilizaron los siguientes filtros: artículos publicados en los últimos 10 años, especie humanos y adulto (mayor de 19 años, ensayo clínico aleatorizado, metaanálisis y revisión sistemática). La **ecuación final de búsqueda** fue la siguiente:

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda.

Sin filtros: (((“Obesity”[Mesh]) OR (“Diabetes Mellitus, Type 2”[Mesh])) AND (“Glucagon-Like Peptide 1”[Mesh])) AND (“Weight Loss”[Mesh])
Con filtros: ((“Obesity”[MeSH Terms] OR “diabetes mellitus, type 2”[MeSH Terms]) AND “Glucagon-Like Peptide 1”[MeSH Terms] AND “Weight Loss”[MeSH Terms]) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))

Fuente: elaboración propia.

3.7. Proceso de selección de estudios.

En primer lugar, se utilizaron medios automatizados para hacer un primer descarte. A partir de los artículos obtenidos se realizó un cribado mediante la lectura del título y resumen de los estudios, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad. Aquellos estudios que no cumplían los criterios fueron excluidos.

Por último, se hizo una lectura individual y detallada a texto completo de cada uno de los artículos potencialmente elegibles del primer cribado. Dando lugar a un segundo cribado según los criterios de elegibilidad. El proceso de selección se puede observar en el diagrama de flujo (Figura 2).

3.8. Extracción de datos.

Al recopilar la información, fueron recogidos los aspectos más relevantes de cada uno de los estudios de forma individual. Para ello, se siguió la estrategia PICO anteriormente descrita. De los artículos que se escogieron para esta revisión se extrajeron los siguientes datos:

- **Características del estudio** (estos datos se muestran en la Tabla 5): año de publicación, los autores, el diseño del estudio y el origen.
- **Características de la muestra** (estos datos se muestran en la Tabla 5): tipo de aleatorización, tamaño de la muestra, sexo, índice de masa corporal, la edad y si incluyeron o no pacientes con diabetes tipo 2.
- **Características de la intervención** (se recopilan en la Tabla 6): intervención farmacológica, no farmacológica y la duración del seguimiento.
- **Resultados primarios** (se recopilan en la Tabla 7): reducción de peso media respecto al peso inicial, porcentajes de pacientes que reducen un 5%, 10%, 15%, 20% o más del peso inicial y porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por eventos adversos.

3.9. Herramienta de valoración del riesgo de sesgo.

La herramienta para valorar el riesgo de sesgo en esta revisión bibliográfica fue la plantilla CONSORT 2010 (acrónimo formado por las siglas en inglés *CON: Consolidated S: Standards O: of R: Reporting T: Trials*). El objetivo de esta plantilla es mejorar la presentación de informes de ensayos controlados aleatorios (ECA), lo que permite a los lectores comprender el diseño, la realización, el análisis y la interpretación de un ensayo, así como evaluar la validez de sus resultados. Consta de una lista de comprobación formada por 25 ítems que se consideran críticos y que deberían incluirse en todo informe de un ECA (14).

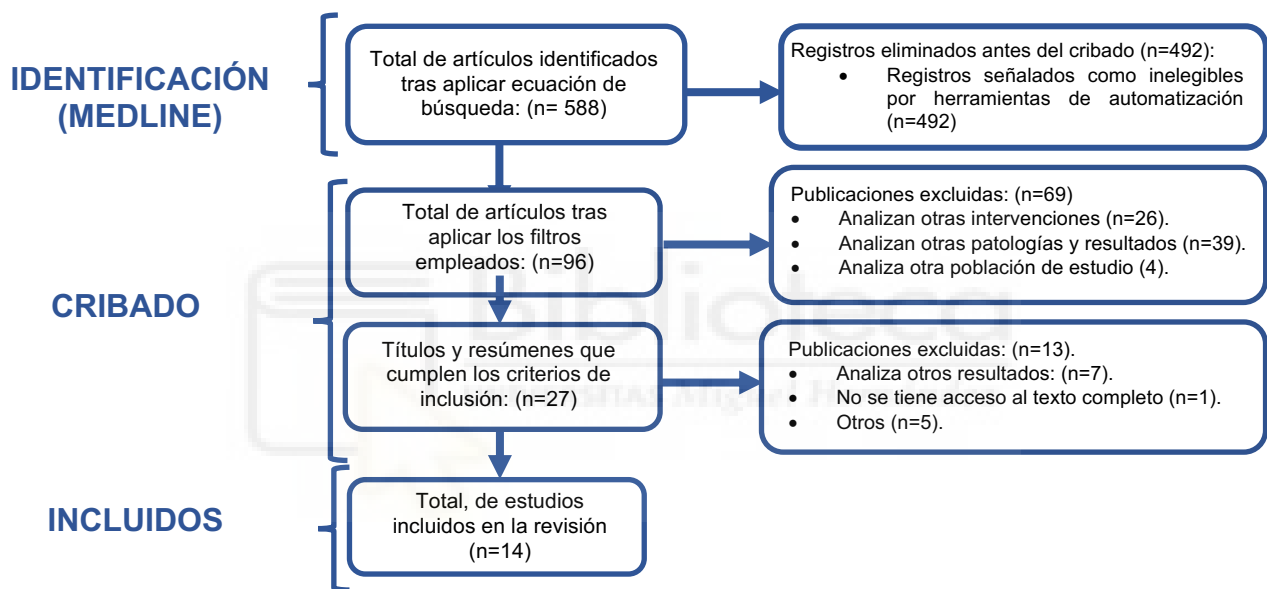


4. RESULTADOS.

4.1. Proceso de selección de estudios.

Con la aplicación de las estrategias de búsqueda anteriormente desarrolladas, se identificaron un total de 588 registros. El número total de trabajos seleccionados para esta revisión asciende a 14 artículos. En el siguiente diagrama de flujo (FIGURA 2) se detalla el proceso de cribado que se siguió, así como los artículos que fueron seleccionados en última instancia.

Figura 2. Diagrama de flujo. Proceso de selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia.

4.2. Riesgo de sesgo de los estudios.

En esta revisión bibliográfica se analizó el riesgo de sesgo de cada ECA con la plantilla CONSORT 2010 anteriormente mencionada y que aparece adjunta a continuación. En dicha tabla, se evaluó la metodología del ECA, revisando si se detallan con exactitud su diseño, ejecución, análisis y resultados.

Tabla 4. CONSORT 2010.

SECCIÓN / TEMA	TÍTULO Y RESUMEN		INTRODUCCIÓN		MÉTODOS														RESULTADOS									DISCUSIÓN			OTRA INFORMACIÓN									
	1A	1B	2A	2B	3A	3B	4A	4B	5	6A	6B	7A	7B	8A	8B	9	10	11A	12A	12B	13A	13B	14A	14B	15	16	17A	17B	18	19	20	21	22	23	24	25				
Wilding J y cols., 2021	●																																							
O'Neil P y cols., 2018																																								
Rubino D y cols., 2021							●																																	
Rubino D y cols., 2022																																								
Wadden T y cols., 2021																																								
Lundgren J y cols., 2021	●																																							
Pi-Sunyer X y cols., 2015																●																								
Le Roux C y cols., 2017																																								
Wadden T y cols., 2013																																								
Garvey W y cols., 2020																																								
Deivies M y cols., 2015																																								
Wadden T y cols., 2020																																								
Blackman A y cols., 2017																																								
Kim S. y cols., 2013	●															●																								

● Contestación Sí, ● Contestación No, ● Contestación No sé.

Fuente: Elaboración propia. Anexo 2.

4.3. Características generales de los estudios incluidos.

Todos los artículos incluidos en esta revisión bibliográfica son de tipo ECA. Se trata de estudios recientes, ya que la publicación de dichos estudios académicos se ubica entre el 2012 y el 2022. El artículo más reciente es el de Rubino D y cols., (10) publicado en enero del 2022 y el más antiguo es el de Wadden T y cols. (15) de julio del 2013. El origen de los artículos es muy variado, ya que provienen de una gran variedad de países y centros clínicos. Además, todos los estudios son de doble ciego y controlados ya sea con placebo o placebo y activo. En la Tabla 5 se encuentran detalladas las características específicas de los estudios como el nombre del autor, año, origen y tipo de diseño.

4.4. Características de la muestra.

Las características de la muestra se encuentran detalladas en la Tabla 5, como el tamaño muestral, el tipo de aleatorización, sexo femenino en el estudio, edad media en años e IMC medio en Kg/m².



Tabla 5. Características generales del estudio y la muestra.

Características del estudio				Características de la muestra			
Autor	Año publicación	Diseño	Origen	Tamaño de la aleatorización (participantes = aleatorización)	Edad media (años)	Sexo femenino	IMC inicial medio (Kg/m ²)
Wilding J y cols.	feb-21	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	129 centros clínicos en 16 países de Asia, Europa, América del Norte y América del Sur.	1961(2:1) = 1306(S) / 655(P)	46(S) / 47(P)	73,1%(S) / 76,0%(P)	37,8(S) / 38,0(P)
O'Neil P y cols.	ago-18	ECA, doble ciego, controlado con placebo y activo.	71 centros clínicos en 8 países de Europa, América de Norte, Asia y Oceanía.	957(6:1) = 820 (S 0,05-0,1-0,2-0,3-0,4 mg o L 3,0 mg) / 136 (P)	47(S y L) / 46(P)	65% (S y L) / 65%(P)	39,2(S y L) /40,1(P)
Rubino D y cols.	mar-21	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	73 centros clínicos en 10 países América del Norte y Sur.	803(2:1) = 535 (S) / 268 (P)	47(S) / 46(P)	80,2%(S) / 76,5%(P)	38,5(S) /38,1(P)
Rubino D y cols.	ene-22	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	19 centros clínicos de EE. UU.	338 (3:1:3:1) = 126(S) / 127(L) / 85 (P)	48(S) / 49(L) / 51(P)	81,0%(S) / 76,4%(L) / 77,6%(P)	37,0(S) / 37,2(L) /38,8(P)
Wadden T y cols.	feb-21	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	41 centros clínicos de EE. UU.	611(2:1) = 407 (S) / 204 (P)	46(S) / 46(P)	77,4%(S) / 88,2%(P)	38,1(S) /37,8(P)
Lundgren J y cols.	may-21	ECA, directo, controlado con placebo.	2 centros clínicos en Dinamarca..	195 (1:1:1:1) = 49 (L) / 48 (A) / 49 (P) / 49 (L+A)	43(L) / 43(P)	64%(L) / 64%(P)	32,6(L) /32,6(P)
Pi-Sunyer X y cols.	jul-15	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	191 centros clínicos en 27 países de todo el mundo.	3731 (2:1) = 2487 (L) /1244(P)	45(L) / 45(P)	78,7%(L) / 78,1%(P)	38,3(L) /38,3(P)
Le Roux C y cols.	mar-17	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	191 centros clínicos en 27 países de todo el mundo.	2254 (2:1) = 1505(L) /749 (P)	47(L) / 47(P)	76%(L) / 77%(P)	38,8(L) /39,0(P)
Wadden T y cols.	jul-13	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	36 centros clínicos en EE. UU y Canadá.	422 (1:1) = 212 (L) / 210 (P)	46(L) /47(P)	80,9%(L) / 73,4%(P)	36,0(L) /35,2(P)
Garvey W y cols.	feb-20	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	53 centros clínicos de todo el mundo.	396 (1:1) = 198 (L) / 198 (P)	56(L) / 58(P)	54,5%(L) / 50,0%(P)	35,9(L) /35,3(P)
Deivies M y cols.	dic-15	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	126 centros clínicos en 9 países de África, Europa, América del Norte y Asia..	846 (2:1:1) = 423 (L 3mg) / 211 (L 1,8 mg) / 212 (P)	55 (L 3mg) / 55 (L 1,8 mg) / 55 (P)	48,0% (L 3mg) / 48,8% (L 1,8 mg) / 54,2%(P)	37,1 (L 3mg) / 37,0 (L 1,8 mg) / 37,4 (P)
Wadden T y cols.	feb-20	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	17 centros clínicos de EE. UU.	282 (1:1) = 142 (L) / 140 (P)	45(L) /49(P)	83,8%(L) /82,9%(P)	39,3(L) /38,7(P)
Blackman A y cols.	abr-16	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	40 centros clínicos de EE. UU y Canadá.	276 (1:1) = 134 (L) / 142 (P)	49(L) /48(P)	71,7%(L) /72,1%(P)	38,9(L) /394(P)
Kim S. y cols.	Oct-13	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	Un solo centro de EE. UU.	68 (1:1) = 35 (L) / 33(P)	58(L) /58(P)	63%(L) /67%(P)	31,9(L) /31,9(P)

ECA: Ensayo clínico aleatorizado. L: Grupo tratado con liraglutida. S: Grupo tratado con semaglutida. P: Grupo tratado con placebo. A: Actividad física.

Fuente: Elaboración propia.

4.5. Características generales de la intervención.

Como características de la intervención, en la Tabla 6 se detalla la intervención farmacológica, intervención no farmacológica y la duración del seguimiento.

Tabla 6. Características generales de la intervención.

Características del estudio	Características de la intervención		
Estudio	Intervención farmacológica (vía subcutánea)	Intervención no farmacológica	Periodo Seguimiento
Wilding J y cols., 2021	Semaglutida , 0,25 mg durante las 4 primeras semanas. Después se aumentó progresivamente hasta alcanzar 2,4 mg en la semana 16. Administración de las dosis una vez a la semana. Si no se toleraba 2,4 mg se aplicaba una dosis de mantenimiento más baja.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día). Actividad física 150 minutos por semana. Sesiones de asesoramiento nutricional y actividad, de forma individual, cada 4 semanas.	68 semanas tratamiento + 7 semanas
O'Neil P y cols., 2018	Semaglutida , una vez al día a distintas dosis (0,05-0,1-0,2-0,3-0,4 mg) de forma escalonada en 4 semanas. Las dosis de 0,3 y 0,4 mg también se administraron de forma escalonada rápida en 2 semanas. Liraglutida , una vez al día. Inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día). Actividad física 150 minutos por semana. Si se descendía a un IMC de 22 Kg/ m ² o menos se pasaba a una dieta sin déficit energético. Sesiones de asesoramiento nutricional y actividad, de forma individual, cada 4 semanas.	52 semanas tratamiento + 7 semanas
Rubino D y cols., 2021	Semaglutida , inicio dosis a 0,25 mg y se aumentó durante 16 semanas hasta alcanzar 2,4 mg. Si no se toleraba 2,4 mg se utilizó una dosis de 1,7 mg. En la semana 20 de tratamiento se realizó la aleatorización para continuar o no con el tratamiento. Administración una vez a la semana.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día). Actividad física 150 minutos por semana. Sesiones de asesoramiento nutricional y actividad, de forma individual cada mes.	68 semanas tratamiento + 7 semanas
Rubino D y cols., 2022	Semaglutida , inicio dosis a 0,25 mg y se aumentó durante 16 semanas hasta alcanzar 2,4 mg. Si no se toleraba 2,4 mg se utilizó una dosis de 1,7 mg. Administración una vez a la semana. Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg. Administración una vez al día.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día). Actividad física 150 minutos por semana. Sesiones de asesoramiento nutricional y actividad, de forma individual cada 4-6 semanas.	68 semanas tratamiento + 7 semanas
Wadden T y cols., 2021	Semaglutida , inicio dosis a 0,25 mg y se aumentó durante 16 semanas hasta alcanzar 2,4 mg. Si no se toleraba 2,4 mg se utilizó una dosis de 1,7 mg o menos. Administración una vez a la semana.	Dieta baja en calorías (1000-1200 kcal por día) primeras 8 semanas. Dieta baja en calorías (1200-1800 kcal por día) el resto de las 68 semanas. Inicio actividad física 100 minutos/semana, aumentando 25 minutos/semana hasta alcanzar los 200 minutos/semana. Recibieron 30 sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta durante las 68 semanas.	68 semanas tratamiento + 7 semanas
Lundgren J y cols., 2021	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó dosis 0,6 mg cada semana hasta alcanzar la dosis de 3,0 mg. Los pacientes con efectos adversos recibieron la máxima dosis en la que no se producían efectos adversos. Administración una vez al día.	Dieta baja en calorías (800 kcal por día) primeras 8 semanas. Actividad física 150 minutos por semana o 75 minutos con intensidad alta. Recibieron 12 sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta durante las 52 semanas.	44 semanas tratamiento + 8 semanas

Pi-Sunyer X y cols., 2015	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg. Los pacientes con efectos adversos recibieron la máxima dosis en la que no se producían efectos adversos. Administración una vez al día.	No se especifica, se nombra que se realiza una intervención en el estilo de vida. Recibieron sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta una vez al mes.	56 semanas tratamiento + 12 semanas
Le Roux C y cols., 2017	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg. Los pacientes con efectos adversos recibieron la máxima dosis en la que no se producían efectos adversos. Administración una vez al día.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día). Actividad física 150 minutos por semana. Recibieron sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta una vez al mes.	160 semanas tratamiento + 12 semanas
Wadden T y cols., 2013	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg. Los pacientes con efectos adversos recibieron la máxima dosis en la que no se producían efectos adversos. Administración una vez al día.	Dieta baja calorías (1200-1400 kcal por día). Actividad física 150 minutos por semana. Recibieron 17 sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta durante las 56 semanas.	56 semanas tratamiento + 4 semanas
Garvey W y cols., 2020	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg. Los pacientes con efectos adversos recibieron la máxima dosis en la que no se producían efectos adversos. Administración una vez al día.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día). Actividad física 150 minutos por semana. Recibieron 23 sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta durante las 56 semanas	56 semanas tratamiento + 4 semanas
Deivies M y cols., 2015	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg en 4 semanas. La dosis de mantenimiento fue de 1,8 mg a las 2 semanas. Administración una vez al día.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día). Actividad física 150 minutos por semana.	56 semanas tratamiento + 12 semanas
Wadden T y cols., 2020	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg. Los pacientes con efectos adversos recibieron la máxima dosis en la que no se producían efectos adversos. Administración una vez al día.	Dieta baja calórica (1000-1200 kcal por día) primeras 8 semanas. Dieta baja calórica (1200-1800 kcal por día) el resto de las semanas. Inicio actividad física 100 minutos / semana, aumentando 25 minutos /semana hasta alcanzar los 200 minutos/ semana. Recibieron 23 sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta durante las 56 semanas	56 semanas tratamiento + 4 semanas
Blackman A y cols., 2016	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 3,0 mg. Administración una vez al día.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día). Actividad física 150 minutos / semana. Recibieron sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta una vez al mes.	32 semanas tratamiento
Kim S. y cols., 2013	Liraglutida , inició a 0,6 mg y se aumentó en dosis de 0,6 mg cada semana hasta alcanzar los 1,8 mg. Administración una vez al día. Los pacientes con efectos adversos recibieron la máxima dosis en la que no se producían efectos adversos.	Dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día) y mantener actividad física.	14 semanas tratamiento

Fuente: Elaboración propia.

4.6. Resultados e instrumentos de valoración de los estudios individuales.

Por una parte, la presente revisión bibliográfica se centró en 5 variables respecto a la eficacia de liraglutida o semaglutida: la reducción de peso media respecto al peso inicial y el tanto por ciento de pacientes que redujeron peso en un 5%, 10%, 15% y 20% respecto al peso inicial.

Por otra parte, como variables de seguridad se eligieron el porcentaje de pacientes con eventos adversos, eventos adversos graves y aquellos casos en los que se interrumpió el tratamiento por eventos adversos.

Las 8 variables comentadas se adjuntan a continuación en la Tabla 7.



Tabla 7. Características generales de los resultados.

Características del estudio	Resultados de eficacia					Resultados de seguridad		
	Reducción de peso media respecto al peso inicial	Tanto por ciento de pacientes que redujeron su peso en un 5% respecto al peso inicial.	Tanto por ciento de pacientes que redujeron su peso en un 10% respecto al peso inicial.	Tanto por ciento de pacientes que redujeron su peso en un 15% respecto al peso inicial.	Tanto por ciento de pacientes que redujeron su peso en un 20% respecto al peso inicial.	Porcentaje de pacientes con eventos adversos	Porcentaje de pacientes con eventos adversos graves	Porcentaje de pacientes en los que se interrumpió el tratamiento por eventos adversos
Wilding J y cols., 2021	S (14,9%) / P (2,4%)	S (86,4%) / P (31,5%)	S (69,1%) / P (12,0%)	S (50,5%) / P (4,9%)	S (32%) / P (1,7%)	S (89,7%) / P (86,4%)	S (9,8%) / P (6,4%)	S (7,0%) / P (3,1%)
O'Neil P y cols., 2018	S (6,8% - 18%) / L (9,2%) / P (2,3%)	S (60-91%) / L (72%) / P (23%)	S (21-74%) / L (41%) / P (10%)	S (9-50%) / L (20%) / P (4%)	S (5-35%) / L (6%) / P (2%)	S (90-96%) / L (85%) / P (79%)	S (5-13%) / L (4%) / P (8%)	S (4-17%) / L (9%) / P (3%)
Rubino D y cols., 2021	S (18,2%) / P (5,2%)	S (88,7%) / P (47,6%)	S (79,0%) / P (20,4%)	S (63,7%) / P (9,2%)	S (39,6%) / L (4,8%)	S (81,3%) / P (75,0%)	S (7,7%) / P (5,6%)	S (2,4%) / P (2,2%)
Rubino D y cols., 2022	S (15,8%) / L (6,4%) / P (1,9%)	No se especifica	S (70,9%) / L (25,6%) / P (15,4%)	S (55,6%) / L (12,0%) / (6,4%)	S (38,5%) / L (6,0%) / (2,6%)	S (84,1%) / L (82,7%) / P (55,3%)	S (7,9%) / L (11%) / P (7,1%)	S (12,6%) / L (3,2%) / P (3,5%)
Wadden T y cols., 2021	S (16,0%) / P (5,7%)	S (86,6%) / P (47,6%)	S (75,3%) / P (27,0%)	S (55,8%) / P (13,2%)	S (35,7%) / L (3,7%)	S (95,8%) / P (96,1%)	S (9,1%) / P (2,9%)	S (6,4%) / P (2,9%)
Lundgren J y cols., 2021	L (13,4%) / A (10,9%) / P (6,7%) / L+A (15,7%)	L (88%) / A (80%) / P (70%) / L+A (87%)	L (59%) / A (45%) / P (28%) / L+A (69%)	L (29%) / A (30%) / P (10%) / L+A (49%)	L (22%) / A (18%) / P (2%) / L+A (33%)	L (100%) / A (81%) / P (86%) / L+A (92%)	L (12%) / A (8%) / P (4%) / L+A (8%)	L (2%) / A (0%) / P (0%) / L+A (2%)
Pi-Sunyer X y cols., 2015	L (8,0%) / P (2,6%)	L (63,2%) / P (27,1%)	L (33,1%) / P (10,6%)	L (14,4%) / P (3,5%)	No se especifica	L (80,3%) / P (63,3%)	L (6,2%) / P (5,0%)	L (6,4%) / P (0,7%)
Le Roux C y cols., 2017	L (6,1%) / P (1,9%)	L (49,6%) / P (23,7%)	L (24,8%) / P (9,9%)	L (11,0%) / P (3,1%)	No se especifica	L (95%) / P (89%)	L (15%) / P (13%)	L (13%) / P (6%)
Wadden T y cols., 2013	L (6,2%) / P (0,2%)	L (81,4%) / P (48,9%)	L (50,05%) / P (21,8%)	L (26,1%) / P (6,3%)	No se especifica	L (91,5%) / P (88,6%)	No se especifica	L (3,8%) / P (3,8%)
Garvey W y cols., 2020	L (25,8%) / P (21,5%)	L (51,8%) / P (24,0%)	L (22,8%) / P (6,6%)	No se especifica	No se especifica	L (92,3%) / P (88,8%)	L (8,2%) / P (9,6%)	L (7,7%) / P (3,0%)
Deivies M y cols., 2015	L 3,0 mg (6,0%) / L 1,8 mg (4,7%) / P (2,0%)	L 3,0 mg (54,3%) / L1,8 mg (40,4%) / P (21,4%)	L 3,0 mg (25,2%) / L1,8 mg (15,9%) / P (6,7%)	No se especifica	No se especifica	L 3,0 mg (92,9%) / L1,8 mg (90,5%) / P (85,8%)	L 3,0 mg (12,3%) / L1,8 mg (13,8%) / P (9,9%)	L 3,0 mg (9,2%) / L1,8 mg (8,6%) / P (3,3%)
Wadden T y cols., 2020	L (9,1%) / P (4,8%)	L (61,5%) / P (38,8%)	L (30,5%) / P (19,8%)	L (18,1 / P (8,9%)	No se especifica	L (95,8%) / P (88,6%)	L (4,2%) / P (1,4%)	L (8,5%) / P (4,3%)
Blackman A y cols., 2016	L (5,7%) / P (1,6%)	L (46,3%) / P (18,5%)	L (23,4%) / P (1,7%)	L (8,4%) / P (1,8%)	No se especifica	L (80,1% / P (69,3%)	L (3,4 / P (3,4%)	L (12% / P (3%)
Kim S. y cols., 2013	L (7%) / P (4%)	L (88%) / P (22%)	L (17%) / P (0 %)	No se especifica	No se especifica	L (79% / P (46%)	No se especifica	L (31% / P (18%)

L: Grupo tratado con liraglutida. S: Grupo tratado con semaglutida. P: Grupo tratado con placebo. A: Actividad física.

Fuente: elaboración propia.

5. DISCUSIÓN.

Se analizó bibliográficamente la eficacia y seguridad de semaglutida o liraglutida frente al placebo en la pérdida de peso en pacientes obesos. Se combinó la evidencia directa e indirecta de 14 ECA. El estudio presenta varios hallazgos clave según los datos recopilados.

En primer lugar, los artículos de Wilding J y cols. (2021) (4), Rubino D y cols. (2021) (11) y Wadden T y cols. (2021) (16) valoraron los efectos de la semaglutida respecto al placebo. Con semaglutida, la reducción de peso media varió entre 14,9%, 18,3% y 16%, respectivamente, en 68 semanas de tratamiento y una posología de 2,4 mg por semana. En el grupo placebo, la reducción fue menor: entre 2,4%, 5,2% y 5,7%, respectivamente. Como complemento de la intervención en el estilo de vida, la semaglutida otorgó unos resultados bastante significativos con una pérdida de peso constante y persistente frente a los pacientes a los que se les suministró placebo.

Además, se pudo observar en los tres estudios que, a medida que aumentaban el porcentaje de peso perdido respecto al inicio, el número de pacientes que lograban una pérdida de peso se redujo. Teniendo en cuenta los resultados de los tres artículos, se podría decir que la intervención con semaglutida ofrece una mayor eficacia en comparación con placebo, reforzando su uso para el tratamiento a largo plazo de la obesidad.

En cuanto a su seguridad, en estos tres estudios (4), (11) y (16) los eventos adversos gastrointestinales fueron los más destacados, registrándose alrededor del 90% de los pacientes. En los grupos placebo, la probabilidad de eventos varió entre el 86,4%, 75,0% y 96,1%; siendo algo menor, en su conjunto, a la semaglutida. Tanto en placebo como en semaglutida, la probabilidad de eventos adversos tuvo una incidencia alta. Este hecho podría deberse a que ambos grupos percibieron cambios en sus estilos de vida (dieta, actividad física y asesoramiento). En el artículo Wadden T y cols. (2021) (16) la probabilidad de sufrir eventos adversos del grupo placebo fue mayor que la del grupo con

semaglutida, sin que se encontrara ninguna explicación relacionada aparentemente con la semaglutida.

Atendiendo a la incidencia de eventos adversos graves, esta fue baja, rondaba el 9,8%, 7,7% y 9,1 %, respectivamente, en comparación con el grupo placebo, en el que se registró un 6,4%, 5,6% y 2,9%, respectivamente. Por tanto, si bien los resultados fueron algo superiores para la semaglutida, la incidencia fue generalmente baja.

Finalmente, en los pacientes que no toleraron la posología habitual (2,4 mg a la semana) por los eventos adversos anteriormente descritos, la dosis se redujo a 1,7 mg a la semana. En algunos casos, se tuvo que recurrir incluso a la interrupción del tratamiento, concretamente en un 7,0%, 2,4% y 6,4 % de los pacientes, respectivamente. En los grupos placebo, el porcentaje de pacientes con interrupción del tratamiento fue del 3,1%, 2,2% y 2,9%. La interrupción fue algo más frecuente en el grupo con semaglutida, pero generalmente en ambos grupos tuvieron una incidencia baja.

En segundo lugar, se hallaron 9 artículos que comparan el tratamiento con liraglutida con placebo. Los artículos seleccionados fueron: Lundgren J y cols. (2021) (7), Pi-Sunyer X y cols. (2015) (17), Le Roux C y cols. (2017) (18), Wadden T y cols. (2013) (15), Garvey W y cols. (2020) (19), Deivies M y cols. (2015) (20), Wadden T y cols. (2020) (21), Blackman A y cols. (2016) (22) y Kim S. y cols. (2013) (23). En estos estudios se empleó una posología al día de 0,6 mg al inicio del tratamiento, que se fue aumentando en 0,6 mg cada semana hasta alcanzar la dosis de 3,0 mg. A los pacientes que desarrollaron efectos adversos se les administró la máxima dosis en la que no se producían dichos eventos. Adicionalmente, en dos de estos estudios también se valoró una dosis de mantenimiento de 1,8 mg una vez al día (20) y (23).

De los nueve artículos, en el ensayo Lundgren J y cols. (2021) (7) se obtuvo los resultados más eficaces de pérdida de peso empleando 3,0 mg de liraglutida al día. Este hallazgo podría relacionarse con una intervención no farmacológica más estricta, que abarca una dieta baja en calorías (800 kcal por día) en las

primeras 8 semanas, actividad física 150 minutos por semana o 75 minutos con intensidad alta y 12 sesiones de asesoramiento sobre la nutrición, actividad y conducta durante las 52 semanas. La reducción de peso respecto al peso inicial mediante la intervención con liraglutida, actividad física, placebo y actividad física junto a la liraglutida varió, respectivamente, en un 13,4%, 10,9%, 6,7% y 15,7%. En el resto de los parámetros evaluados, los resultados con el grupo de liraglutida, sola o asociada con actividad física, también fueron más efectivos que en el grupo placebo.

Asimismo, este mismo estudio (7) se diferencia del resto por ser el único en el que se evalúa la eficacia de la liraglutida en reducir un 20% del peso inicial. Un 22% de los pacientes tratados con liraglutida redujeron su peso un 20% y los que fueron tratados con la asociación liraglutida y actividad física lo redujeron en un 33%. En contraposición, solamente se alcanzó este objetivo en un 18% de los pacientes con actividad física y en un 2% de los tratados con placebo. En resumen, los resultados del ensayo demostraron que la liraglutida 3,0 mg/día y la actividad física mejoran significativamente el cambio del peso.

Los artículos con una posología de 3,0 mg de liraglutida al día presentaron una reducción de peso respecto al peso inicial que varió entre un 15,7%. (7) y un 5,7% (22). En el ensayo de Garvey W y cols. (2020) (19) se identificó una reducción de peso más alta, en comparación con el resto de los estudios, del 25,8% en el grupo tratado con liraglutida y del 21,5% en el grupo placebo. En este artículo (19), el porcentaje de cambio de peso respecto al peso inicial se calculó con una prueba de Satterthwaite distinta al resto de artículos. Por ese motivo, no se consideraron estos porcentajes de reducción de peso como los más altos.

En el ensayo de Blackman A y cols. (2016) (22) se obtuvieron los resultados más bajos en reducción de peso respecto al peso inicial con liraglutida 3,0 mg al día. Los motivos podrían relacionarse con una menor duración del tratamiento, ya que en este fue inferior a las 40 semanas y en el resto superior a las 40. Además, el tanto por ciento de pacientes que redujo su peso entre un 5-15% respecto al peso inicial, también fue inferior al resto de los ensayos.

Los resultados extraídos de los artículos de Deivies M y cols. (2015) (20) y Kim S. y cols. (2013) (23) indican que, con una posología de 1,8 mg al día, la reducción de peso respecto al peso inicial fue del 4,7% y 7%, respectivamente. Atendiendo al porcentaje de pérdida de peso, se observó que el 40,4% y 88% de los pacientes, respectivamente, lograron reducir su peso en un 5% respecto al peso inicial y un 15,9% y 18% alcanzaron el objetivo de reducir el 10%. Esta diferencia en la pérdida de peso entre ambos artículos podría deberse a que en el artículo Kim S. y cols. (2013) (23) la muestra de los participantes era pequeña (n = 68), lo que podría haber sesgado los resultados. Además, la duración de la intervención fue la más corta (14 semanas) entre todos los artículos analizados, lo que conlleva una menor muestra de datos que comparar.

En resumen, cuanto mayor era la proporción de peso perdido respecto al inicio, menor era el porcentaje de los pacientes que lograron este objetivo. Cabe destacar, que en los resultados de los nueve artículos la intervención con liraglutida ofreció mayor potencial que la intervención con placebo. Entre las diferencias en emplear una posología de 3,0 mg o 1,8 mg al día, no se puede llegar a una conclusión clara debido a la poca muestra de estudios. No obstante, los resultados con una posología de 3,0 mg mostraron ser más altos en la eficacia de pérdida de peso.

En cuanto a la seguridad de la liraglutida, el porcentaje de pacientes en los que se registraron eventos adversos varió entre el 100% (7) y el 79% (23). En el grupo placebo el porcentaje varió un 89% (18) y 46% (23), respectivamente, siendo el estudio con mayor diferencia entre el grupo tratado con liraglutida y el grupo placebo. Esta diferencia podría estar relacionada con la pequeña muestra de participantes (n = 68), su corta duración (14 semanas) o la posología 1,8 mg al día (23). A excepción del artículo de Kim S. y cols. (2013) (23), el % de pacientes en los que se registraron eventos adversos fue similar entre el grupo placebo y liraglutida. En el ensayo Lundgren J y cols. (2021) (7), el grupo que registró un 100% de eventos adversos fue tratado con liraglutida sin actividad física.

La incidencia de eventos adversos graves osciló entre el 15% en Le Roux C y cols. (2017) (18) y el 3,4% % en Blackman A y cols. (2016) (22). Contrariamente, en el grupo placebo rondaba entre el 13% (18) y el 1,4% en Wadden T y cols. (2020) (21). Aunque los resultados fueron algo mayores en el grupo liraglutida, la incidencia fue generalmente baja. Destaca también que la pérdida máxima de peso no coincide con la tasa máxima de eventos adversos. Las diferencias de los resultados pueden ser fruto de la diferencia de duración de los tratamientos. La incidencia más alta de eventos adversos graves se detectó en el estudio de Le Roux C y cols. (2017) (18), el cual tiene la duración de tratamiento más prolongada (160 semanas).

Finalmente, los pacientes que no toleraban la posología habitual (3,0 mg al día) por los eventos adversos anteriormente descritos recibieron la máxima dosis en la que no se producían eventos adversos. A pesar de haber reducido la dosis, en algunos casos se tuvo que interrumpir el tratamiento. En el grupo placebo, la incidencia fue algo menor que en el grupo liraglutida, pero en todos ellos fue generalmente baja. Destaca que, en el artículo de Kim S. y cols. (2013) (23), el porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio por eventos adversos fue más alto que en el resto de los artículos. En Lundgren J y cols. (2021) (7) los resultados de eventos adversos fueron los más bajos. No se pueden extraer conclusiones claras en cuanto seguridad con una posología de 1,8 mg frente a 3,0 mg al día.

De los artículos analizados hasta el momento, si se compara la efectividad en pérdida de peso, la eficacia de la semaglutida frente a placebo es más alta que la de la liraglutida. La efectividad con liraglutida más alta (15,7% reducción) se obtuvo en el artículo Lundgren J y cols. (2021) (7), con una intervención no farmacológica más estricta. En el caso de una intervención no farmacológica menos estricta; la efectividad con liraglutida más alta (9,1% reducción) se dio en Wadden T y cols. (2020) (21). Este muestra unos datos más bajos que el mínimo de efectividad alcanzado con semaglutida (14,9% de reducción) en el artículo de Wilding J y cols. (2021) (4). Respecto a los eventos adversos, la pérdida máxima de peso no coincide con la tasa máxima de eventos adversos. El ECA, donde se obtuvo la mayor incidencia de eventos adversos, eventos adversos graves y

retirada del tratamiento por eventos adversos, coincide con una duración de tratamiento más prolongada (160 semanas) Le Roux C y cols. (2017) (18). En lo que respecta a la incidencia de eventos adversos graves y la retirada del tratamiento por eventos adversos, esta fue más alta en los grupos tratados con liraglutida o semaglutida frente a placebo, pero entre ambos análogos de GLP-1 la seguridad fue muy similar.

Únicamente se encontraron dos estudios que comparan directamente la eficacia y seguridad de ambos análogos del GLP-1(1) (10). En el primero de ellos O'Neil y cols. (2018) (1), se administró semaglutida una vez al día en distintas dosis (0,05-0,1-0,2-0,3-0,4 mg) de forma escalonada en 4 semanas. Paralelamente, en el ensayo de Rubino y cols. (2022) (10) la semaglutida se administró en dosis de 2,4 mg a la semana. Si no se toleraba la dosis de 2,4 mg se suministraba una de 1,7 mg. En ambos estudios, el grupo con liraglutida, recibió dicho fármaco una vez al día, con un inicio de una dosis 0,6 mg que se aumentó hasta alcanzar los 3,0 mg. La duración de la intervención fue superior a 52 semanas.

En el ensayo de O'Neil y cols. (2018) (1), la reducción de peso respecto al peso inicial fue de entre el 6,8% y el 18% con dosis de 0,05-0,4 mg al día de semaglutida, 9,2% con 3,0 mg de liraglutida al día y 2,3% en el grupo placebo. La reducción fue más alta en el grupo tratado con semaglutida seguida por la liraglutida. El porcentaje de pacientes que redujeron su peso en un 5%, 10%, 15% y 20% sobre el peso inicial fue mayor con la semaglutida si la dosis utilizada era igual o mayor a 0,2 mg al día.

Cualquier grupo con semaglutida entre 0,05-0,4mg o liraglutida 3 mg al día presentó una eficacia en pérdidas de peso significativamente mayor que el grupo tratado con placebo. En semaglutida, a medida que se aumentaba la dosis diaria, la efectividad del fármaco aumentaba. Aplicando una dosis de 0,1 mg mucho menor a los 3,0 mg de liraglutida se consiguió la misma efectividad que con liraglutida y con dosis iguales o superiores 0,2 mg de semaglutida mejoró la efectividad en la pérdida de peso.

Paralelamente, en el artículo Rubino y cols. (2022) (10) la reducción de peso respecto al peso inicial fue de un 15,8% con 2,4 mg de semaglutida a la semana, un 6,4% con 3,0 mg de liraglutida al día y un 1,9% en el grupo placebo. El porcentaje de pacientes que redujeron su peso en un 5%, 10%, 15% y 20% respecto al peso inicial fue mayor con la semaglutida frente liraglutida. Los resultados relacionados con el peso mostraron mejoras en todas las dosis probadas de semaglutida y liraglutida, siendo significativamente mayores que los resultados de placebo.

En cuanto la seguridad de ambos artículos, O'Neil y cols. (2018) (1) y Rubino cols. (2022) (10) , el porcentaje de pacientes que presentó efectos adversos fue variada al igual que el porcentaje de eventos adversos graves o el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por eventos adverso. En estos resultados quedó reflejado que los porcentajes más altos se observaron con semaglutida respecto a la liraglutida y al placebo. La liraglutida mostró un porcentaje más alto que el placebo, pero no fue tan alto como con la semaglutida. La pérdida máxima de peso no coincide con la tasa máxima de eventos adversos. La mayoría de dichos eventos adversos están relacionados con problemas gastrointestinales y normalmente tienden a ocurrir con el aumento de dosis, pero fueron similares con el suministro de ambos fármacos.

En todos los artículos analizados destaca la importancia de la intervención no farmacológica. Todos ellos mencionan que durante el tratamiento se llevaron a cabo cambios en el estilo de vida de los pacientes. Generalmente, se siguió una dieta baja en calorías (déficit 500 kcal por día) junto con 150 minutos o más de actividad física por semana. En ese sentido, se podría decir que el uso de los análogos de GLP-1 es una terapia complementaria a estos cambios en el estilo de vida.

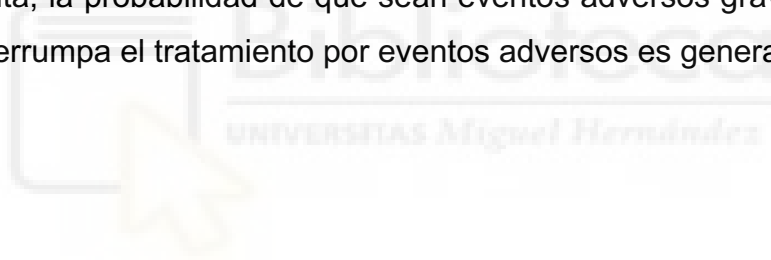
Para concluir, los resultados obtenidos a lo largo de todos los estudios coinciden con una mayor eficacia en pérdida de peso por parte de los análogos de GLP-1, siendo significativamente mayor al placebo. Los niveles de pérdida de peso más altos se dieron con el suministro de semaglutida seguido de liraglutida. En lo que respecta a la incidencia de eventos adversos, eventos adversos graves y la

retirada del tratamiento por eventos adversos fue más alta en los grupos tratados con liraglutida o semaglutida frente a placebo, pero entre ambos análogos de GLP-1 la seguridad es similar.



6. CONCLUSIONES.

- En los adultos con sobrepeso u obesidad, una dosis de semaglutida semanal o liraglutida diaria, suministrada de forma adicional a una intervención no farmacológica con dieta y actividad física, induce a una pérdida de peso significativamente mayor al placebo.
- El porcentaje de pacientes que logran unos niveles de pérdida peso más altos es significativamente mayor con semaglutida respecto a liraglutida.
- Los eventos adversos con el tratamiento activo son similares entre liraglutida y semaglutida. Respecto a placebo, los análogos muestran una tasa ligeramente más alta.
- Aunque la tasa de eventos adversos general con semaglutida y liraglutida sea alta, la probabilidad de que sean eventos adversos graves o de que se interrumpa el tratamiento por eventos adversos es generalmente baja.



7. ANEXOS.

7.1. Anexo 1. Tabla de abreviaturas.

Siglas	Significado	Siglas	Significado
CB	Cirugía bariátrica	OMS	Organización Mundial de la Salud
ECA	Ensayo clínico aleatorizado	OIR	Oficina de Investigación Responsable
S	Semaglutida	IMC	Índice de masa corporal
L	Liraglutida	GLP-1	Péptido similar al glucagón
P	Placebo	DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4.
A	Actividad física	CB	Cirugía bariátrica

7.2. Anexo 2. Ítems CONSORT 2010.



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado *

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados
Resultados		
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")
Discusión		
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes
Otra información		
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637–49.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Barata Cavalcanti O, Barquera S, Baur L, Busch V, Buse K, Dietz B, et al. Compiled by Tim Lobstein, Hannah Brinsden and Margot Neveux, with input and review from Acknowledgments. 2022 [cited 2022 Dec 9]; Available from: www.worldobesity.org/#worldobesityatlas
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2022 Nov

- 7];384(11):989–1002. Available from: <https://www-nejm-org.publicaciones.umh.es/doi/10.1056/NEJMoa2032183>
5. Clínic Barcelona. Tratamiento de la Obesidad [Internet]. [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/obesidad/tratamiento>
 6. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). Tratamiento y diagnóstico obesidad [Internet]. Estados Unidos. 2021 [cited 2022 Dec 19]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/obesity/diagnosis-treatment/drc-20375749>
 7. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 May 6 [cited 2022 Nov 8];384(18):1719–30. Available from: <https://www-nejm-org.publicaciones.umh.es/doi/10.1056/NEJMoa2028198>
 8. Vidal Vademecum Spain. CONTRAVE Capsule, hard 90 mg+8 mg [Internet]. [cited 2022 Dec 20]. Available from: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-contrave+capsule%2C+hard+90+mg%2B8+mg-canada-a08aa62-15012416-ca_1
 9. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2022 Nov 21];132(6):2131–57. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650850700580X/fulltext>
 10. 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 2022 Nov 8];327(2):138–50. Available from: <https://jamanetwork-com.publicaciones.umh.es/journals/jama/fullarticle/2787907>
 11. 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

- 2022 Nov 8];325(14):1414–25. Available from: <https://jamanetwork-com.publicaciones.umh.es/journals/jama/fullarticle/2777886>
12. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). Agonistas del GLP-1 [Internet]. Estados Unidos. 2022 [cited 2022 Dec 19]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/expert-answers/byetta/faq-20057955>
 13. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Sep 1;74(9):790–9.
 14. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials q,qq. 2010 [cited 2022 Dec 9]; Available from: www.consort-statement.org
 15. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity* 2013 37:11 [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2022 Nov 8];37(11):1443–51. Available from: <https://www-nature-com.publicaciones.umh.es/articles/ijo2013120>
 16. 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 2022 Nov 8];325(14):1403–13. Available from: <https://jamanetwork-com.publicaciones.umh.es/journals/jama/fullarticle/2777025>
 17. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jul 2 [cited 2022 Nov 8];373(1):11–22. Available from: <https://www-nejm-org.publicaciones.umh.es/doi/10.1056/NEJMoa1411892>
 18. Le Roux CW, Astrup AV, 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. *The Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1399–409.

19. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satylganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: The SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov 8];43(5):1085–93. Available from: [/pmc/articles/PMC7171937/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111937/)
20. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 18 [cited 2022 Nov 8];314(7):687–99. Available from: [https://jamanetwork-com.publicaciones.umh.es/journals/jama/fullarticle/2428956](https://jamanetwork.com/publicaciones.umh.es/journals/jama/fullarticle/2428956)
21. 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* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Nov 8];28(3):529–36. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.publicaciones.umh.es/doi/full/10.1002/oby.22726>
22. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Nov 15];40(8):1310. Available from: [/pmc/articles/PMC4973216/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26973216/)
23. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Nov 15];36(10):3276–82. Available from: [/pmc/articles/PMC3781545/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2411545/)