



Grado en Farmacia

Universidad UMH- Sant Joan d'Alacant

EL PAPEL DE LA LIRAGLUTIDA EN PACIENTES OBESOS CON EL OBJETIVO DE PERDER PESO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Alumno: Victor Manuel Rech Torres

Modelo: Revisión bibliográfica

Tutor: José Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Obesidad y Sobrepeso.....	4
1.2 Liraglutida.	8
1.3 Objetivo del estudio.....	10
2. METODOLOGÍA.....	11
2.1 Diseño.....	11
2.2 Origen de la información	11
2.3 Estrategia de búsqueda	11
2.4 Criterios de inclusión y exclusión	13
2.5 Extracción de datos.....	14
3. RESULTADOS.....	16
4. DISCUSIÓN.....	19
5. CONCLUSIÓN.....	27
6. BIBLIOGRAFÍA.....	28

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad que en la actualidad presenta una elevada prevalencia y que puede conllevar al desarrollo de una gran cantidad de enfermedades crónicas y problemas de salud entre los que destacan diabetes, hipertensión, problemas cardiovasculares, enfermedades digestivas, artrosis y una gran cantidad de afecciones del mismo calibre. El tratamiento de la obesidad se basa mayoritariamente en cambios en el estilo de vida a nivel alimentario y de actividad física.

Actualmente la reducción de peso es una tendencia a la orden del día, por tal razón se realiza este trabajo, cuyo objetivo es analizar la evidencia científica disponible sobre el uso de liraglutida en el tratamiento de la obesidad y su efectividad en la pérdida de peso.

Se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva en la base de datos Medline utilizando los descriptores Mesh "Obesity," "Liraglutide," y "Weight Loss" para identificar estudios relevantes. Se revisarán los estudios seleccionados y se presentarán los resultados clave. Este trabajo proporcionará una visión general de la eficacia de la liraglutida como tratamiento para la obesidad.

Tras el estudio y revisión de los 7 artículos encontrados en la búsqueda, se muestra la evidencia de pérdida de peso en aquellas personas con sobrepeso que utilizan liraglutida, pudiendo llegar a mejorar la calidad de vida en varios aspectos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Obesidad y Sobrepeso.

La obesidad y el sobrepeso según la Organización Mundial de la Salud se definen como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede llegar a ser perjudicial para la salud.¹

El IMC (Índice de masa corporal) se trata de un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. El IMC se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²)¹

Tabla 1. Clasificación de la obesidad según IMC²

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgo asociado a la salud
Normo peso	18.5 - 24.9	Promedio
Exceso de peso	≥ 25	
Sobrepeso o Pre-Obeso	25 – 29.9	Aumentado
Obesidad grado I o moderada	30 – 34.9	Aumento moderado
Obesidad grado II o severa	35 - 39.9	Aumento severo
Obesidad grado III o mórbida	≥ 40	Aumento muy severo

Por lo que respecta a las causas³, aunque existen influencias genéticas, conductuales, metabólicas y hormonales, la obesidad se produce cuando se ingieren más calorías de las que se queman con las actividades diarias normales y el ejercicio.

La gran mayoría de personas que viven en países occidentales presentan trabajos con muchas menos exigencias físicas, por lo que no se queman una gran cantidad de calorías en el trabajo. Incluso las actividades cotidianas hoy en día consumen menos calorías gracias a comodidades como por ejemplo compras online, controles remotos entre otros.³

Con respecto a los factores de riesgo³ de la obesidad estos son algunos de los más importantes: La herencia ya que la genética puede jugar un papel muy importante a la hora de la regulación de tu cuerpo, también cabe destacar la influencia familiar con respecto los hábitos alimenticios, el estilo de vida es uno de los factores más importantes ya que tanto el sedentarismo como la ingesta de calorías vacías y el uso de una dieta no saludable contribuye a la obesidad; por otro lado nos encontramos con enfermedades y/o medicamentos como por ejemplo el síndrome Prader-Willi o el síndrome de Cushing, algún que otro problema medico como la artritis puede llegar a disminuir la actividad física y ciertos medicamentos puede provocar aumento de peso; problemas socioeconómicos tanto el lugar que te rodea como el ambiente social a tu alrededor pueden influir en el peso; la edad es otro de los factores de riesgo ya que ciertamente la obesidad puede suceder en cualquier momento de nuestra vida, sin embargo a medida que envejeces los cambios hormonales y un estilo de vida menos activo aumentan el riesgo de padecer obesidad y finalmente nos podemos encontrar otro tipo de factores como pueden ser el estrés, el embarazo, dejar de fumar, falta de sueño y el microbioma intestinal.

Aun padeciendo uno o más de estos factores no significa que estes destinado a desarrollar obesidad, pudiendo contrarrestar la mayoría de ellos mediante dieta, actividad física y ejercicio, así como cambios de comportamiento.³

El sobrepeso u obesidad hace más probable el desarrollo de diversos problemas³ de salud potencialmente graves como:

- Enfermedad cardíaca y accidentes cerebrovasculares: La obesidad aumenta las probabilidades de disponer de niveles anormales de colesterol y de aumentar los niveles de tensión arterial.
- Diabetes tipo 2: La obesidad influye a la manera en la que el cuerpo utiliza la insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre, esto aumenta el riesgo de resistencia a la insulina y por tanto de padecer diabetes.
- Cáncer: La obesidad aumenta el riesgo de padecer cáncer uterino, cuello del útero, endometrio, ovarios, mama, colon, recto etc...
- Problemas digestivos: La personas con obesidad también son capaces de desarrollar acidez estomacal, enfermedad de la vesícula biliar y problemas hepáticos.
- Apnea del sueño: La personas con sobrepeso u obesidad son más propensas a tener apnea del sueño, se trata de un trastorno grave en el que la respiración se detiene y se reanuda durante el sueño.
- Artrosis: La obesidad da lugar a un aumento de la presión que se ejerce sobre las articulaciones dando lugar a una sobrecarga sobre el peso corporal, facilita la inflamación dentro del cuerpo y estos problemas acaban en artrosis.
- Síntomas graves de la COVID-19: La obesidad es capaz de aumentar el riesgo desarrollar síntomas graves durante la infección por COVID-19.

Tanto los factores de riesgo como todas las complicaciones mencionadas sobre la obesidad disminuyen la calidad de vida de las personas, de tal manera que aquellas personas que la padecen no sean capaces de realizar las actividades físicas habituales, puedan llegar a evadir lugares públicos, son capaces de sufrir de discriminación, también existe la posibilidad de sentirse aisladas y de padecer depresión³.

Al tratarse de ser un problema prevenible en su mayoría, es necesario que las personas que lo padezcan tengan opciones accesibles y asequibles en materia de alimentos y de actividad física para prevenir el sobrepeso y la obesidad.

Por lo que respecta al plano individual las personas pueden llevar a cabo ciertas acciones como por ejemplo limitar la ingesta energética que procede de la cantidad de grasa total, comer de manera variada tanto frutas como verduras, así como legumbres o frutos secos y llevar a cabo actividad física de manera continuada en jóvenes de unos 60 minutos diarios y de 150 minutos semanales para los adultos.¹

Algunos de los datos que la OMS (Organización Mundial de la Salud) estima acerca de la obesidad a nivel mundial son:

- En 2016 más de 1900 millones de adultos de más de 18 años presentaban sobrepeso, de los cuales 650 millones eran obesos.
- En 2016 había más de 340 millones de niños y adolescentes (entre 5 y 19 años) con sobrepeso u obesidad.
- En 2016, 41 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso o eran obesos.
- La obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo desde el año 1975 hasta el 2016.¹

1.2 Liraglutida.

La liraglutida se trata de un principio activo el cual pertenece al grupo de los análogos de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) entre los que podemos encontrar exenatida, semaglutida, dulaglutida, lixisenatida y albiglutida.

Por lo que respecta al mecanismo de acción, la liraglutida se une al receptor GLP-1 y lo activa.⁴ El GLP-1 se trata de una hormona incretina derivada del intestino cuya liberación se produce tras la ingesta de carbohidratos o grasas. Este receptor presenta funciones importantes como aumentar tanto la síntesis como la secreción de insulina, suprimir la secreción de glucagón, provoca también el retardo del vaciado gástrico, disminuye la ingesta de alimentos mediante la reducción del apetito.⁵

La liraglutida se encuentra presente en 2 fármacos los cuales son Saxenda y Victoza, tanto uno como el otro se presentan en forma de solución inyectable en pluma precargada y por cada 1 ml de solución contiene 6mg de liraglutida. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de este principio activo, se observan 2 indicaciones terapéuticas evidentes.

Por un lado, está indicado en el tratamiento en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con **diabetes mellitus tipo 2**, que no han sido controlados de manera adecuada, como complemento de la dieta y el ejercicio -en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a la aparición de intolerancias o contraindicaciones- o en asociación a otros medicamentos relacionados con el tratamiento de la diabetes. La posología comienza desde 0,6 mg de liraglutida al día para mejorar la tolerancia gastrointestinal pudiendo llegar hasta un máximo de 1,8mg.^{6,7}

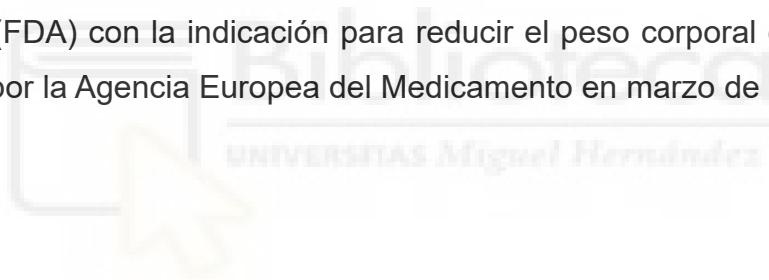
Por otro lado, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física está indicado para **controlar el peso** en pacientes adultos con un IMC inicial de ≥ 30 kg/m² (obesidad) o ≥ 27 kg/m² (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso ya sea diabetes mellitus tipo 2, hipertensión apnea entre otros. En cuanto a la posología la inicial sería de 0,6

mg llevando incrementos semanales de 0,6mg hasta un máximo de 3,0mg. En caso de que los pacientes con un tratamiento diario de 3,0 mg tras 12 semanas no han perdido al menos un 5% de su peso corporal inicial se deberá interrumpir el tratamiento.^{8,9}

La liraglutida inyectable en solución líquida se inyecta por vía subcutánea en el estómago, muslo o la parte superior del brazo. Suele inyectarse 1 vez al día y a la misma hora todos los días, siguiendo en todo momento las instrucciones de uso o con la ayuda de su médico o farmacéutico.

Algunos de los efectos adversos que pueden llegar a provocar son mayoritariamente gastrointestinales como pueden ser náuseas vómitos diarrea o estreñimiento y también existen otros efectos secundarios que pueden llegar a ser graves como por ejemplo pancreatitis, depresión y pensamientos suicidas.¹⁰

Este principio activo fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicación (FDA) con la indicación para reducir el peso corporal en diciembre de 2014¹¹ y por la Agencia Europea del Medicamento en marzo de 2015.¹²



1.3 Objetivo del estudio.

La finalidad de esta revisión bibliográfica mediante la recopilación de artículos científicos es la de evaluar la eficacia que presenta la liraglutida en personas que padecen de sobrepeso u obesidad con el objetivo de reducir su peso corporal y por tanto que ayude a mejorar su bienestar y su calidad de vida en diversos aspectos.



2. METODOLOGÍA

2.1 Diseño.

Se trata de la evaluación y el análisis de artículos científicos obtenidos mediante una revisión sistemática en una base de datos.

2.2 Origen de la información

La fuente principal de los artículos científicos seleccionados para esta revisión bibliográfica proviene de la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed.

2.3 Estrategia de búsqueda

Esta estrategia se basa en la búsqueda de términos mediante el uso del lenguaje <<*Thesaurus*>> elaborado por la *National Library Of Medicine* de los Estados Unidos conocido como *Medical Subject Headings (MeSH)*

Para diseñar la estrategia de búsqueda bibliográfica, se requiere de la formulación de una pregunta clínica estructurada mediante la metodología PICO cuyo nombre proviene del inglés: *Patient, Intervention, Comparison, Outcome* y se desarrolla:

- P (Patient): En la cual se describe al grupo de pacientes o la población de interés con una sintomatología en común.
- I (Intervention): Consiste en las intervenciones que se llevan a cabo para con el fin de resolver el problema definido anteriormente. Pueden ser un tratamiento, un método diagnóstico o los factores de riesgo de una enfermedad.
- C (Comparison): Si fuera necesaria que no siempre la es, se comparan distintas intervenciones que se pueden utilizar con el objetivo de encontrar la más adecuada para la investigación.

- O (Outcome): Se trata de los resultados concretos o cuantitativos obtenidos mediante la investigación.

En esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo la pregunta clínica PICO de la siguiente forma:

Papel de la liraglutida en pacientes obesos con el objetivo de perder peso.

- P → Obesos: La población o grupo de pacientes a lo que va dirigido el trabajo son las personas que padecen de obesidad.
 - Descriptor DeCS: Obesidad.
 - Descriptor MeSH: Obesity.
- I → Liraglutida: En el caso de la intervención en esta revisión bibliográfica se trata de un tratamiento farmacológico.
 - Descriptor DeCS: Liraglutida.
 - Descriptor MeSH: Liraglutide.
- C → Placebo: Principalmente se llevará a cabo la comparación con placebo, aunque en algún caso también aparece otro tratamiento.
- O → Pérdida de peso: El objetivo por el cual se lleva a cabo el tratamiento es la pérdida de peso.
 - Descriptor DeCS: Pérdida de peso.
 - Descriptor MeSH: Weight loss.

Seleccionados los descriptores MeSH “Obesity”, “Liraglutide” y “Weight loss” estos se añaden en el campo de búsqueda. Mediante el uso de filtros podemos restringir la búsqueda para obtener un número de artículos aceptable, en este caso, en el tipo de artículo se seleccionó ensayos clínicos y en el filtro de especie en humanos. En cuanto a la recopilación y análisis de estos artículos no se introdujo ningún filtro con respecto a la fecha y todos ellos fueron analizados el 21 de agosto de 2023.

La ecuación de búsqueda final añadiendo tanto los términos MeSH como los filtros queda así:

("Liraglutide"[MeSH Terms] AND "Obesity"[MeSH Terms] AND "Weight loss"[MeSH Terms] AND ("clinical trial"[Publication Type] AND "humans"[MeSH Terms])) AND ((clinicaltrial[Filter]) AND (humans[Filter])).

2.4 Criterios de inclusión y exclusión

Para la elección y análisis de los artículos se han establecido los siguientes criterios:

▪ Criterios de inclusión:

- Los artículos seleccionados deben presentar el mismo objetivo en relación con el trabajo: El papel de la liraglutida en pacientes obesos con el objetivo de perder peso.
- Los artículos presentan información de manera clara, concisa.
- Los artículos se basan en ensayos clínicos.

▪ Criterios de exclusión:

- No poder acceder a los artículos completos.
- Comparación/combinación con otros fármacos antidiabéticos.
- Tratar sobre temas de la genética.
- No tratan sobre la especie humana.
- Tratan sobre marcadores iniciales.

2.5 Extracción de datos.

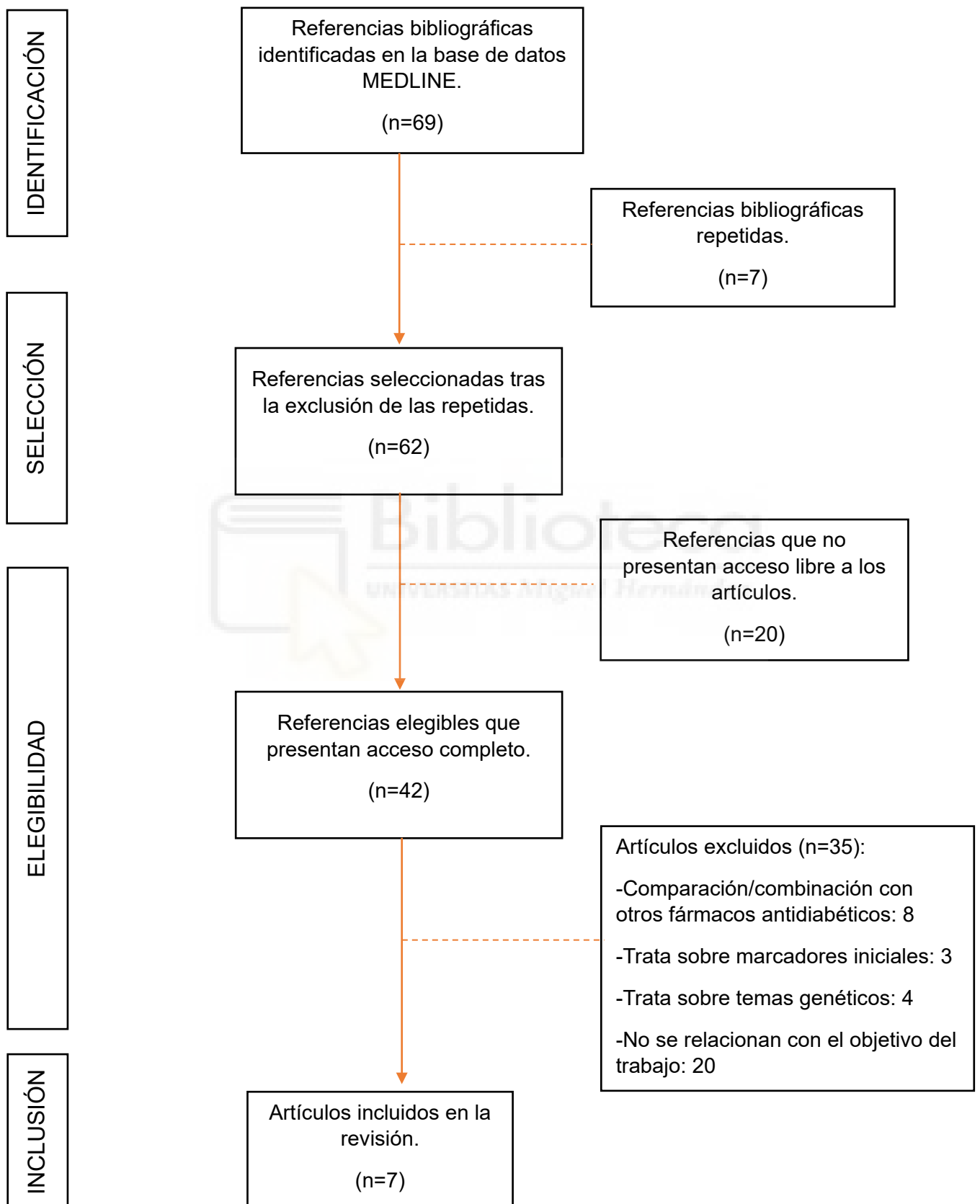
Se han registrado un total de 69 artículos a través de la base de datos de MEDLINE. Tras decretar los criterios de inclusión y exclusión correspondientes, se han extraído un total de 7 artículos para su revisión y análisis.

Los 7 artículos obtenidos se tratan de ensayos clínicos que utilizan la liraglutida como tratamiento para demostrar su uso en pacientes que presentan obesidad o se encuentran en estado prediabético, observando también como afecta a diferentes factores.

A continuación, se representará de manera esquemática en un diagrama de flujos (FIGURA 1) como se han obtenido los artículos incluyendo los criterios de inclusión y exclusión para exponer la forma en la que se han seleccionado los artículos.



Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.



3. RESULTADOS

A continuación, se mostrará un cuadro resumen (Tabla 2) acerca de los datos más relevantes obtenidos tras la búsqueda de los 7 artículos de interés.

Tabla 2. Cuadro resumen de los artículos seleccionados

Primer autor/a (Año de publicación)	Diseño del estudio	Población	Tratamiento	Resultados
Astrup A (2011) ¹³	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Un total de 546 adultos entre 18 y 65 años con un índice de masa corporal entre 30 y 40 kg/m ² con un peso corporal estable.	Los pacientes recibieron varias dosis de liraglutida en paralelo versus placebo y orlistat durante 20 semanas con una extensión de 2 años.	La liraglutida se tolera bien y se mantiene la pérdida de peso durante 2 años y mejor los factores de riesgo cardiovascular.

<p>Kim SH (2013)¹⁴</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.</p>	<p>Un total de 68 pacientes de entre 40 a 70 años con índice de masa corporal de 27 a 40 kg/m² con riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (Prediabetes).</p>	<p>Los pacientes recibieron una dosis inicial de liraglutida 0,6 mg con aumentos semanales hasta un máximo de 1,8 mg o placebo (proporción 1:1) durante 14 semanas.</p>	<p>La adición de liraglutida a la restricción calórica aumentó significativamente la pérdida de peso, mejoro la resistencia a la insulina, la concentración de glucosa y la presión arterial sistólica.</p>
<p>Xavier Pi-Sunyer. (2015)¹⁵</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y con grupo placebo controlado.</p>	<p>Unos 3731 pacientes de 18 ≥ años que presentan un peso corporal estable y un índice de masa corporal de 30 kg/m² o más o, 27 kg/m² o más si el paciente presenta dislipemia o hipertensión no tratada.</p>	<p>Lo pacientes recibieron liraglutida 0,6 mg al inicio aumentando semanalmente hasta 3,0 mg o placebo durante 56 semanas (proporción 2:1).</p>	<p>Se observo que la intervención de liraglutida como complemento de la dieta y el ejercicio se asoció con una mejora en la reducción del peso corporal y con un mejor control metabólico.</p>
<p>Davies MJ (2015)¹⁶</p>	<p>Ensayo clínico de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.</p>	<p>Un total de 846 pacientes de más de 18 años con un índice de masa corporal ≥ 27 kg/m² y que pudieran tomar de 0 a 3 agentes hipoglucemiantes orales y diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p>Los pacientes recibieron liraglutida hasta una dosis de 1,8 mg otros y otros 3,0 mg versus placebo (proporción 2:1:1) durante 56 semanas.</p>	<p>En pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 el uso de liraglutida 3,0 mg en comparación con placebo resultó en una mayor pérdida de peso.</p>

<p>Blackman A. (2016)¹⁷</p>	<p>Ensayo clínico, aleatorizado, con doble ciego controlado con placebo.</p>	<p>Un total de 276 pacientes entre 18 y 64 años con peso corporal estable, índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² diagnosticadas con apnea obstructiva del sueño (AOS) grave o moderada y no poder o no querer usar la terapia CPAP (Presión positiva continua de las vías respiratorias).</p>	<p>Los pacientes recibieron liraglutida inicial de 0,6 mg con aumentos semanales hasta 3,0 mg o placebo (proporción 1:1) durante 32 semanas.</p>	<p>Se observó que la liraglutida combinada con modificación en el estilo de vida fue capaz de reducir el peso corporal y obtener mejoras a nivel cardiovascular y glucémico.</p>
<p>Garvey WT (2020)¹⁸</p>	<p>Ensayo clínico multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.</p>	<p>Un total de 396 pacientes de 18 \geq años con índice de masa corporal ≥ 27 kg/m² de peso estable, diagnosticados de diabetes tipo 2 tratados con insulina basal y ≤ 2 antidiabéticos orales.</p>	<p>Los pacientes recibieron liraglutida inicial de 0,6 aumentando semanalmente hasta 3,0 mg o placebo (proporción 1:1) durante 56 semanas.</p>	<p>En individuos con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2 tratados con insulina basal se observó una mayor pérdida de peso con respecto a placebo, así como mejoras en el control glucémico.</p>
<p>Lundgren JR (2021)¹⁹</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, comparativo y controlado con placebo.</p>	<p>Un total de 195 pacientes entre 18 a 65 años con un índice de masa corporal entre 32 y 44 kg/m².</p>	<p>Los pacientes recibieron una dosis inicial de liraglutida 0,6 mg con aumento semanal hasta un máximo de 3,0 mg durante 1 año.</p>	<p>La terapia combinada del ejercicio con liraglutida mejoró el mantenimiento de una pérdida de peso saludable.</p>

4. DISCUSIÓN

Tanto el sobrepeso como la obesidad en la actualidad se corresponden como unos de los principales factores de riesgo que conllevan a enfermedades crónicas como puede ser la diabetes enfermedades cardiovasculares o varios tipos de cáncer.

Existen fármacos que pueden ayudar a evitar el sobrepeso u obesidad junto con hábitos de vida saludable como es el caso de la liraglutida (Saxenda) que fue aprobada recientemente con la indicación terapéutica de reducción de peso, es por eso por lo que mediante la revisión de los diferentes estudios seleccionados vamos a comprobar el efecto que produce sobre las personas que padecen de obesidad.

El primero de los estudios que analizo Astrup y col en 2011 habla sobre la pérdida de peso sostenida en un periodo de 2 años con liraglutida administrada diariamente. Este ensayo es aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo. Los individuos reclutados se trataban de personas con una edad entre 18 a 65 años con un índice de masa corporal entre 30 y 40 kg/m² y con una glucosa en plasmática en ayunas inferior a 126 mg/dl (prediabetes), entre los criterios de exclusión más relevantes nos encontramos que los individuos no deben de padecer ningún tipo de diabetes mellitus. El estudio duro 20 semanas inicialmente en la que se llevó a cabo un periodo de inclusión durante las primeras 2 semanas, a la cuarta semana se produjo el aumento de dosis y se mantuvieron durante las 16 semanas restantes en la que los individuos fueron asignados de manera aleatoria en una proporción de 1:1 a cada uno de los grupos los cuales son liraglutida 1,2/ 1,8/ 2,4/ 3,0 mg, placebo y orlistat que posteriormente se extendió durante 2 años en el que tanto a los participantes que se les administro liraglutida y placebo cambiaron a liraglutida 2,4 mg ya que este tratamiento fue el más favorable durante las primeras 20 semanas pero tras obtener los datos del primer año, estos pasaron a utilizar la dosis más favorable que fue la de 3,0mg hasta completar el estudio, por lo que en el primer año se

están comparando todas las medidas mientras que en el segundo se compara el tratamiento de liraglutida 2,4 mg/3,0 mg frente al orlistat ; todos los participantes siguieron una dieta baja en calorías y actividad física. Tras él estudió se comprobó que el tratamiento con liraglutida fue bastante eficaz a la hora de reducir peso frente a placebo obteniendo una diferencia en el primer año de unos 5,8 kg frente a placebo (-7,8 kg → liraglutida 3,0 mg frente a -2,0 kg → placebo) y una diferencia aproximada frente a orlistat de unos 4,0 kg. Durante el segundo año, como se comentó anteriormente, se llevó a cabo una comparación entre liraglutida 2,4 mg/3,0 mg frente a orlistat en la que también refleja una clara mejoría en cuanto a la reducción media de peso siendo la bajada de peso del fármaco de unos -5,3 kg de media frente a unos -2,3 con orlistat. Los resultados anteriores se pueden polarizar a la hora de hablar de la reducción de la cintura media siendo claramente el tratamiento con el fármaco a mayores dosis los más eficaces y también en cuanto a los porcentajes de pérdida de peso en un 5% y 10% frente a placebo y orlistat en los 2 años. A nivel cardiovascular se comprobó que en la presión arterial sistólica disminuyó en unos -12,5 mmHg con liraglutida frente a -9,9 mmHg del orlistat y en cuanto a la presión arterial diastólica ambos tratamientos obtuvieron una reducción de -6,9 mmHg. Se comprobó que entre el 52% y 62% de individuos en estado prediabético obtuvieron una tolerancia normal a la glucosa tras los 2 años, fue capaz de reducir la prevalencia de la prediabetes en un 50% y también consiguió disminuir la concentración de hemoglobina glicosilada y la glucosa en ayunas. En definitiva, este estudio indica que la liraglutida como tratamiento junto con una dieta sana y actividad física, posibilita una pérdida de peso sostenible, es capaz de mejorar en los diversos factores de riesgo tanto metabólico como cardiovascular y mejorar la calidad de vida de los pacientes.¹³

Kim SH y col en 2013 analizaron un estudio que consistió en los beneficios de la liraglutida en personas mayores con obesidad o sobrepeso. Se trata de un estudio doble ciego, aleatorizado y con grupo placebo controlado. Las personas reclutables eran hombres y mujeres entre 40 y 70 años de un mismo centro, con un índice de masa corporal de 27 a 40 kg/m² y en estado prediabético el cual se estableció como una concentración elevada tanto de glucosa en ayunas como

en la prueba oral de 75 gramos de glucosa. Los voluntarios fueron separados en 2 grupos en una proporción 1:1, por un lado, están los que recibieron liraglutida 1,8 mg versus placebo durante un periodo de 14 semanas. A todos los participantes se les recomendó una reducción de las ingestas calóricas de unas 500 kcal diarias y que llevaran a cabo actividad física, además de un plan de alimentación individual. Este estudio comprobó que aquellas personas que pertenecían al grupo de la liraglutida frente a placebo llegaron a perder el doble peso (6,8 kg frente a 3,3 kg), también cabe destacar que la gran mayoría de los que pertenecían al grupo de liraglutida fueron capaces de perder un mayor porcentaje de su peso corporal desde el inicio hasta el final (p.ej. El 88% de voluntarios pertenecientes al grupo de liraglutida fueron capaces de perder hasta un 5% de su peso corporal inicial frente a un 22% del grupo placebo). Aquellas personas que tomaron el tratamiento también obtuvieron mejoras relevantes en cuanto a la resistencia a la insulina ya que se observó que la concentración de glucosa plasmática en estado estacionario disminuyó en un 29%, asimismo se encontraron más mejoras a nivel glucémico puesto que el 75% de personas pertenecientes al grupo de liraglutida alcanzaron un nivel de glucosa normal en ayunas (<5,6mmol/L) frente a un 19% del grupo placebo, además de mejoras a nivel cardiovascular mediante la reducción significativa relacionada con la presión arterial sistólica.¹⁴

En el siguiente artículo realizado por Pi-Sunyer y col en 2015, se muestra la evaluación el uso de liraglutida en pacientes con obesidad o sobrepeso para controlar su peso. Este ensayo clínico se caracteriza por ser aleatorizado, doble ciego y con grupo placebo controlado. Las personas seleccionadas presentaban una edad media de 45 ± 12 años y debían de tener un índice de masa corporal de 30 kg/m^2 o 27 kg/m^2 si presentaban dislipemia o hipertensión arterial. En cuanto a los criterios de exclusión, los pacientes seleccionados no debían presentar diabetes tipo 2. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria en una proporción 2:1 para recibir inyecciones de liraglutida 3,0 mg diaria versus placebo durante un periodo de 56 semanas. En este estudio se preestableció unos criterios de valoración principales como son el cambio de peso con respecto al valor inicial, la proporción de pacientes que perdieron al menos 5% de su peso

corporal inicial y la proporción de pacientes que perdieron al menos un 10% de su peso corporal inicial; y otros criterios de valoración secundarios como el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, variables en el control glucémico, marcadores cardio metabólicos y la calidad de vida (SF-36). Este estudio comprobó tras las 56 semanas que los pacientes del grupo de liraglutida habían perdido una mayor cantidad de su peso corporal frente al grupo placebo, también se comprobó que la proporción de pacientes que perdieron al menos un 5% y 10% fue mayor frente al grupo placebo. Por lo que respecta a los criterios de valoración secundarios la liraglutida fue capaz de reducir los factores de riesgo cardio metabólicos, la circunferencia de la cintura, disminuyó tanto la presión arterial sistólica y diastólica, además de contribuir a un mejor control glucémico mediante la disminución de las variables glucémicas en ayunas y consiguió puntuaciones más altas en el SF-36 tanto para la salud física como mental. Tanto la pérdida de peso como la mejora del control glucémico contribuyeron a una mayor reducción de prevalencia de prediabetes y al retraso de aparición de diabetes tipo 2. Como conclusión la administración de liraglutida 3,0 mg diaria con hábitos de vida saludables conlleva a una mayor pérdida de peso en pacientes con obesidad, mejora las variables glucémicas, disminuye múltiples factores de riesgo cardio metabólico y mejora la calidad de vida de los pacientes.¹⁵

Davies y col en 2015 hablan sobre un estudio que se basa en la eficacia de la liraglutida para la pérdida de peso en pacientes que sufren de diabetes tipo 2. Se caracteriza por ser un estudio de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En cuanto a los criterios para la inclusión de los participantes se encontraban algunos como ser adultos, presentar un índice de masa corporal \geq a 27 kg/m², estar diagnosticados de diabetes tipo 2 tratados con dieta y ejercicio solos o en combinación con 3 agentes hipoglucemiantes orales. Los participantes fueron asignados a diferentes grupos, el primero de ellos era liraglutida 3,0 mg el segundo liraglutida 1,8 mg y el tercero placebo siendo divididos en una proporción 2:1:1 respectivamente, durante un periodo de 56 semanas en el que se debía llevar a cabo una restricción calórica y ejercicio (caminatas). Por lo que respecta a los resultados obtenidos podemos comentar

respecto a los valores principales que tanto ambos tratamientos con liraglutida ya sea 3,0 mg o 1,8 mg conllevaron una mayor reducción de peso que el grupo placebo siendo la disminución media de peso de -6,4 kg, -5,0 kg y -2,2 kg respectivamente y también fue significativamente mejor en cuanto a la pérdida de tanto un 5% como de un 10% de su peso corporal inicial. En algunos de los puntos secundarios que también se midieron también se llegó a la conclusión de que tanto los 2 grupos de tratamiento del fármaco obtuvo mejorías con respecto a placebo tanto en la cintura y en el índice de masa corporal, también supusieron un menor uso de los agentes hipoglucemiantes orales y sobre todo el tratamiento de liraglutida 3,0 mg supuso mejoras a nivel de la hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas. A nivel cardiovascular el tratamiento farmacológico supuso una mejora en la presión arterial sistólica media pero no la diastólica frente a placebo. Con liraglutida 3,0 mg se obtuvieron mejores resultados también con respecto al colesterol total, VLDL, HDL y triglicéridos. En cuanto a la comparación entre el tratamiento de liraglutida 3,0 mg y 1,8 mg la única conclusión que se obtuvo fue que el tratamiento de 3,0 mg fue estadísticamente mejor en todos los aspectos frente al tratamiento de 1,8 mg. Por lo que se puede concluir que el tratamiento con liraglutida en personas con obesidad y diabetes tipo 2 resulto ser efectiva y conllevo a una pérdida de peso por tanto en la calidad de vida.¹⁶

Otro de los ensayos estudiados por Blackman y col en 2016 evaluó el uso de liraglutida en personas con obesidad y que presentan apnea obstructiva del sueño. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, entre las personas seleccionables se encontraban adultos entre 18 y 64 años con un índice de masa corporal \geq a 30 kg/m², que debían estar diagnosticados de apnea obstructiva del sueño (AOS) moderada o grave y no poder o no querer usar la terapia de presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP). Entre los criterios de exclusión más relevantes encontramos a pacientes con diabetes tipo 1 y 2 y personas que padecen de apnea central del sueño. Los participantes elegibles se asignaron de manera aleatoria en proporción 1:1 recibiendo 3,0mg frente placebo, ambos grupos con cambios en el estilo de vida, durante un periodo de 32 semanas. Este estudio comprobó que el tratamiento con liraglutida resultó con una mayor pérdida media de peso (-5,7% frente a -1,6% de su peso

corporal) y con una importante reducción del IAH (índice apnea-hipopnea) medio esto es debido a que existe una relación que expone que entre el 60 y 70% de personas con apnea obstructiva del sueño tienen sobrepeso, esto conlleva a una mejora en la arquitectura y en la calidad del sueño. Por otro lado, en el grupo de la liraglutida también se observaron mejoras tanto a nivel glucémico como a nivel cardiovascular disminuyendo la hemoglobina glicosilada y la presión arterial sistólica, asociándose a un menor riesgo cardiovascular. Es por ello por lo que el tratamiento con liraglutida en paralelo a un estilo de vida saludable es capaz de reducir el peso en personas con obesidad y mejorar los parámetros relacionados con la apnea obstructiva del sueño, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.¹⁷

El siguiente artículo realizado por Garvey y col en 2020 comentan un estudio que trata sobre la eficacia de la liraglutida en personas con obesidad y que padecen de diabetes tipo 2 tratadas con insulina basal, ya que las personas que utilizan insulina pueden llegar a aumentar de peso. Se trata de un ensayo multinacional, multicéntrico, aleatorizado doble ciego y controlado con placebo. Por lo que respecta a los individuos elegibles estos debían de ser adultos con un índice de masa corporal \geq a 27 kg/m² diagnosticados de diabetes tipo 2, tratados con insulina basal y con 2 o menos fármacos antidiabéticos orales. Los participantes se aleatorizaron en 2 grupos por tanto la proporción es 1:1, por un lado, tenemos el grupo el cual se administró liraglutida 3,0 mg y el otro grupo es el de placebo, durante un periodo de 56 semanas en el cual los propios participantes debían seguir una terapia conductual intensiva (IBT) que consistía en dieta hipocalórica, aumento de la actividad física además de un total de 23 sesiones individuales o en grupo llevadas a cabo por un especialista en nutrición. Por lo que respecta a nivel de peso corporal aquellos que pertenecían al grupo de liraglutida fueron capaces de perder una media de -6% de su peso inicial mientras que los individuos del grupo placebo perdieron una media de -1,5%, el porcentaje de personas que fue capaz de perder hasta un 5% de su peso inicial corporal fue de un 51,8% del grupo de liraglutida y un 24% para el grupo placebo y el porcentaje de aquellos que fueron capaces de perder hasta un 10% de su peso inicial corporal por parte del grupo del fármaco fue de un 22,8% mientras que el

grupo placebo fue de un 6,6%, además también se obtuvieron datos acerca de la circunferencia de la cintura donde los individuos del grupo de la liraglutida fue capaz de rebajar la cintura en unos -5,3 cm frente a -2,56 cm que consiguió el grupo placebo. A nivel glucémico cabe destacar sobre todo la hemoglobina glicosilada y como el tratamiento con el principio activo fue capaz de reducir su concentración a la mitad con respecto a placebo obteniendo una rebaja de un 1,1% frente a un 0,6% respectivamente. A nivel cardiovascular se produjo una disminución significativa de la presión arterial sistólica por parte del grupo de liraglutida la cual la redujo en unos -5,6 mmHg mientras que el grupo placebo la redujo en unos -1,6 mmHg. Es por esto por lo que en aquellas personas con obesidad y que padezcan diabetes y estén tratados con insulina basal se pudieron observar mejoras a nivel de pesaje corporal, a nivel glucémico y a nivel cardiovascular mejorando así la calidad de vida.¹⁸

El último artículo realizado por Lundgren y col en 2021 nos hablan sobre un estudio que trata del mantenimiento de una pérdida saludable de peso ya sea con ejercicio, liraglutida o la combinación de ambos. Este estudio se caracteriza por ser aleatorio, triple ciego, comparativo y controlado con placebo. Los participantes reclutados eran adultos entre 18 y 65 años con obesidad la cual se definió como un índice de masa corporal entre 32 a 43 kg/m², algunos de los criterios de exclusión más destacables nos encontramos con que los pacientes no debían de padecer ni diabetes tipo 1 y 2. Para ser incluidos en el estudio los participantes siguieron una dieta baja en calorías durante 8 semanas, tras ello, aquellos que perdían un 5% de su peso corporal inicial fueron asignados de manera aleatoria en grupos de una proporción de 1:1:1:1 durante 1 año, además los participantes tenían que asistir a 12 consultas individuales para seguir un control de los mismos y para recibir consejos dietéticos. El primero de los grupos consistía en la realización de ejercicio más la administración de placebo (grupo ejercicio), el segundo grupo estaba formado por aquellas personas que se les administraba liraglutida 3,0 mg junto con actividad habitual (grupo liraglutida), el tercer grupo estaba conformado con aquellas personas que además de la realización de ejercicio recibieron liraglutida 3,0 mg (grupo de combinación) y por último el grupo en el que los participantes además de la actividad habitual se les

administraba placebo (grupo placebo). Tras las primeras 8 semanas de restricción calórica los pacientes perdieron una media de 13,1 kg y a partir desde la aleatorización hasta el final del estudio se obtuvieron los siguientes resultados: las personas pertenecientes al grupo placebo aumentaron en una media de 6,1 kg, en el grupo ejercicio se produjo un aumento de unos 3 kg de media, esto se debe sobre todo a que al realizar ejercicio aumenta la masa magra y disminuye la grasa además, el grupo liraglutida se produjo una disminución media de unos -0,7 kg y en el grupo de combinación se produjo una disminución media de unos -3,5 kg observando una diferencia significativa entre el grupo placebo y grupo combinado de unos -9,5 kg. De tal manera que desde el inicio (Antes de la dieta inicial) hasta el final del estudio, el grupo de combinación llegó a perder un 15,7% de su peso inicial corporal, el grupo liraglutida perdió un 13,4%, el grupo de ejercicio un 10,9% y el grupo placebo un 6,7%. Tanto la estrategia de ejercicio como la combinada dieron lugar a una mayor aptitud cardiorrespiratoria, la estrategia de liraglutida y la combinada se asociaron con reducciones a nivel de hemoglobina glicosilada y todas aquellas estrategias activas (estrategias que implican ejercicio, liraglutida o ambas) se relacionaron con disminuciones tanto en la presión arterial sistólica como diastólica y con una mejora en la salud y bienestar de las personas.¹⁹

5. CONCLUSIÓN

Mediante la búsqueda en la base de datos de MEDLINE, gracias a la pregunta clínica PICO y los criterios de inclusión y exclusión hemos conseguido recoger un total de 7 artículos afines con el objetivo del trabajo, en los que tras su lectura y análisis que podemos llevar a cabo las siguientes conclusiones:

La liraglutida (análogo del GLP-1) demuestra que su uso de manera racional tanto con ejercicio físico como con una dieta sana es capaz de potenciar la reducción de peso en aquellas personas que presentan obesidad y sobrepeso. Esta reducción de peso claramente conlleva a una mejora en los aspectos cardiovasculares disminuyendo los factores de riesgo, y también beneficios a nivel metabólico obteniendo mejoras sobre todo en individuos en estado prediabético o que padecen de diabetes respecto a la hemoglobina glicosilada, glucosa en ayunas y pudiendo llegar a evitar la aparición de diabetes entre otros.

En definitiva, este principio activo es capaz de mejorar la calidad de vida en aquellas personas que presentan dificultades a la hora de bajar su peso con hábitos de vida saludable y en todo momento con asesoramiento médico.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2012 [citado 9 de noviembre de 2023];23(2):124-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-definicion-clasificacion-obesidad-S0716864012702882>
3. Obesidad [Internet]. Mayoclinic.org. 2023 [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/obesity/symptoms-causes/syc-20375742>
4. Spain VV. Liraglutida [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2021 [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-liraglutida-a10bj02-es>
5. Elsevier drug class overview [Internet]. Elsevier.health. [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://elsevier.health/en-US/preview/glucagon-like-peptide-1-glp-1-receptor-agonists>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ::: CIMA :: FICHA TECNICA VICTOZA 6 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. Aemps.es. [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09529002/FT_09529002.html
7. La AEMPS actualiza las recomendaciones para evitar o paliar problemas de suministro con los medicamentos análogos del GLP-1 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-actualiza-las-recomendaciones-para-evitar-o-paliar-problemas-de-suministro-con-los-medicamentos-analogos-del-glp-1/>
8. Spain VV. Liraglutida [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2021 [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-liraglutida-a10bj02>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ::: CIMA :: FICHA TECNICA SAXENDA 6 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. Aemps.es. [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992003/FT_115992003.html

10. Liraglutida inyectable [Internet]. Medlineplus.gov. [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a611003-es.html>
11. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use SAXENDA® safely and effectively. See full prescribing information for SAXENDA [Internet]. Fda.gov. [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206321orig1s000lbl.pdf
12. Saxenda y para qué se utiliza ¿qué es. Información general sobre Saxenda y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE [Internet]. Europa.eu. [citado 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/saxenda-epar-summary-public_es.pdf
13. Astrup A, on behalf of the NN8022-1807 Investigators, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):843-54. DOI: 10.1038/ijo.2011.158
14. 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*. 2013;36(10):3276-82. DOI: 10.2337/dc13-0354
15. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. DOI: 10.1056/nejmoa1411892
16. 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*. 2015;314(7):687. DOI: 10.1001/jama.2015.9676
17. Blackman A, on behalf of the SCALE study group, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, 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)*. 2016;40(8):1310-9. DOI: 10.1038/ijo.2016.52
18. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satynganova 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*. 2020;43(5):1085-93. DOI: 10.2337/dc19-1745

19. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1719-30. DOI: 10.1056/nejmoa2028198

