



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Efectos de la liraglutida en la pérdida de
peso y en el perfil de riesgo
cardiometabólico en adultos con obesidad**

Apellido y Nombre del Alumno:

Miranda Mattos, Jessica

Jessica.MirandaMattos@alumnos.uai.edu.ar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-8377>

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta
Interamericana

Apellido y Nombre del Tutor:

Acosta Sero, Ommi

Licenciada en Nutrición

MarcelaOmmi.AcostaSero@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta
Interamericana

Efectos de la liraglutida en la pérdida de peso y en el perfil de riesgo cardiometabólico en adultos con obesidad

Effects of liraglutide on weight loss and cardiometabolic risk profile in obese adults

Autores: Miranda Mattos, J, Acosta Sero O.

Resumen

Introducción: la farmacoterapia está indicada para los pacientes con obesidad o sobrepeso con comorbilidades, quienes previamente no se beneficiaron con la modificación del estilo de vida y para aquellos con dificultades para mantener la pérdida de peso a largo plazo. Entre los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad a largo plazo, se encuentra la Liraglutida. Este es un análogo estructural del GLP-1 (glucagon like peptide 1), que presenta efectos en el vaciamiento gástrico, la saciedad a nivel central, como así también en la secreción de insulina y glucagón.

Objetivos: Analizar la evidencia actualizada sobre la eficacia y seguridad del fármaco liraglutida en el tratamiento de la obesidad en adultos.

Material y métodos: se realizaron búsquedas en Pubmed, Cochrane library y en la Biblioteca Virtual en Salud. Se incluyeron ensayos clínicos randomizados y controlados, publicados entre los años 2015 y 2022, que hayan analizado, en adultos con obesidad con o sin diabetes tipo 2, resultados en cuanto a la pérdida de peso y las modificaciones en parámetros cardiometabólicos del fármaco en comparación con placebo y/o con intervenciones en el estilo de vida, con un tiempo de seguimiento promedio de 12 meses.

Resultados: Se incluyeron 4 ensayos clínicos, con un total de 3311 participantes en el grupo intervenido con Liraglutida 3 mg y 1626 en el grupo control, con un rango de edad de 45 a 55 años y un IMC promedio de 37 a 39 kg/m². La pérdida de peso adicional en el grupo con Liraglutida presentó una diferencia de medias entre 3,8 kg y 6,7 kg en comparación con el grupo control. En los cuatro estudios se observaron reducciones estadísticamente significativas en la glucemia en ayunas, aunque el tamaño del efecto fue bajo. Los resultados en el resto de los parámetros cardiometabólicos fueron heterogéneos y modestos. Entre los eventos adversos reportados, predominaron los síntomas gastrointestinales

Conclusión: el proceso de elección del fármaco debe contemplar el costo beneficio de su uso, las características del paciente, sus expectativas y la necesidad de intervenciones intensivas en la dieta y actividad física. Nuevos fármacos se encuentran aún en desarrollo con resultados aparentemente prometedores.

Palabras Clave: Obesidad; Liraglutida; pérdida de peso; perfil cardiometabolico; Eficacia; seguridad

Abstract

Introduction: Pharmacotherapy is indicated for obese or overweight patients with comorbidities, who previously did not benefit from lifestyle modification, and for those with difficulties maintaining long-term weight loss. Among the drugs approved for the long-term treatment of obesity is Liraglutide. This is a structural analogue of GLP-1 (glucagon like peptide 1), which has effects on gastric emptying, satiety at the central level, as well as on insulin and glucagon secretion.

Objectives: To analyze the updated evidence on the efficacy and safety of the drug liraglutide in the treatment of obesity in adults.

Material and methods: The search included the following databases: Pubmed, Cochrane library and Virtual Health Library. Randomized and controlled clinical trials, published between 2015 and 2022, were included, which have analyzed in obese adults with or without type 2 diabetes, weight loss and changes in cardiometabolic parameters of the drug compared with placebo and/or with lifestyle interventions, with a mean follow-up time of 12 months.

Results: four clinical trials were included, with a total of 3,311 participants in the group treated with liraglutide 3 mg and 1,626 in the control group, with an age range of 45 to 55 years and an average BMI of 37 to 39 kg/m². Additional weight loss in the liraglutide group had a mean difference between 3.8 kg and 6.7 kg compared to the control group. Statistically significant reductions in fasting blood glucose were observed in all four studies, although the effect size was small. The results in the rest of the cardiometabolic parameters were heterogeneous and modest. Among the reported adverse events, gastrointestinal symptoms predominated.

Conclusion: the process of choosing the drug must consider the cost-benefit of its use, the characteristics of the patient, their expectations, and the need for intensive interventions in diet and physical activity. New drugs are still under development with apparently promising results.

Key words: Obesity; Liraglutide; Weight Loss; cardiometabolic profile; Efficacy; safety

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica compleja multifactorial que altera la calidad de vida y genera a nivel global un aumento de la morbilidad y una reducción de la esperanza de vida, siendo actualmente uno de los principales problemas de salud pública e incrementando los costos sanitarios (1,2).

Los estudios epidemiológicos definen a la obesidad utilizando el índice de masa corporal (IMC; peso/altura²), que puede estratificar los riesgos para la salud relacionados con la obesidad a nivel de la población. La obesidad se define operativamente como un IMC superior a 30 kg/m² y se subclasifica en tres niveles de gravedad: clase 1 (30–34,9 kg/m²), clase 2 (35–39,9 kg/m²) y clase 3 (≥ 40 kg/m²) (2).

Entre de las primeras causas de mortalidad relacionadas con el sobrepeso y la obesidad se encuentran la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular (ACV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial (HTA). En cuanto a causas de morbilidad relacionadas se encuentran: apnea del sueño; afectación del aparato locomotor (osteoartritis y enfermedad degenerativa en articulaciones); predisposición para cáncer de esófago, colon, recto, hígado, vesícula biliar, páncreas y riñón; linfoma no Hodgkin, y mieloma múltiple. (2). La dieta y múltiples factores sociales, económicos y ambientales relacionados con el suministro de alimentos influyen significativamente en el riesgo de padecer obesidad ya que dichos factores influyen en la capacidad del paciente para lograr un estado nutricional adecuado (2,3).

Se debe recomendar la pérdida de peso a todos los pacientes con obesidad y también a los pacientes con sobrepeso en presencia de condiciones comórbidas como prediabetes, diabetes, HTA y dislipidemia. Para la mayoría de los pacientes que necesitan perder peso por razones médicas, el objetivo inicial debe ser una pérdida de peso del 5 al 10 % durante los primeros 6 meses, enfatizando una intervención de estilo de vida multimodal que incluye cambios en la dieta, aumento de la actividad física y modificación del comportamiento. La farmacoterapia, los dispositivos médicos y la cirugía bariátrica son otras opciones de tratamiento para los pacientes que necesitan intervenciones adicionales (4).

La farmacoterapia está indicada para los pacientes con un IMC de ≥ 30 kg/m² y un IMC de ≥ 27 kg/m² con comorbilidades relacionadas con el peso, como la DM2, y es el siguiente enfoque terapéutico lógico para los pacientes que previamente no se beneficiaron con la modificación del estilo de vida y para aquellos con dificultades para mantener la pérdida de peso a largo plazo (2,4).

Excepto el orlistat, todos los fármacos para la obesidad actualmente aprobados, contribuyen a limitar la ingesta calórica, principalmente a través del aumento de la saciedad y la reducción del apetito y el comportamiento compulsivo por los alimentos(4).

Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) un fármaco efectivo para el descenso de peso es aquel que luego de un año de tratamiento, en al menos el 35% de las personas que lo utilicen, presente como resultado una pérdida del 5% del peso corporal total y ésta debe ser aproximadamente el doble en comparación con aquellos que reciben placebo (5). Dado que los medicamentos no modifican las elecciones que hacen los pacientes con respecto a la selección de alimentos, se debe incluir junto con el tratamiento farmacológico, cambios en el estilo de vida a través de una alimentación saludable y de la actividad física (4).

Entre los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad a largo plazo, se encuentra la liraglutida (nombre comercial Saxenda[®] o Victoza[®]). Este es un análogo estructural del GLP-1 (glucagon like peptide 1) con una única sustitución Arg34Lys y la adición de un ácido glutámico y una cadena lateral de ácido graso de 16-C, presentando una similitud con el GLP-1 humano nativo del 97%. El GLP-1 es una incretina producida en las células L situadas en las regiones distales de intestino delgado (íleon distal) y colon, liberándose ante la presencia de nutrientes en el estómago y el intestino proximal, y regularía hasta un 60% la respuesta de insulina postprandial. Entre sus efectos, se ha observado que disminuye la glucemia en ayunas como la postprandial, aumentando la secreción de insulina de las células β pancreáticas de manera dependiente de la glucosa, retarda el vaciamiento gástrico, inhibe la secreción de glucagón. Además, aumenta la sensación de saciedad a nivel central en la proopiomelanocortina (POMC)/neuronas CART con un efecto transitorio de reducción del vaciamiento gástrico. Estas acciones podrían acompañarse de efectos en otras áreas del cerebro como en el sistema mesolímbico y resultar en una disminución de las conductas compulsivas de búsqueda de alimentos (2,6–8).

La dosis de administración es de 1,8 mg para el abordaje de la DM2 y en una dosis más alta de 3,0 mg para la obesidad. Fue aprobada en 2014 por la FDA (Food and Drug Administration) y 2015 por la EMA (European Medicines Agency). Se administra como inyección subcutánea diaria, la dosis de inicio es de 0,6 mg/día y se aumenta semanalmente de a 0,6 mg hasta lograr la dosis máxima (3 mg) en la semana 4. Entre las contraindicaciones se encuentran los antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroideo, síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, embarazo y lactancia (6).

La eficacia de la farmacoterapia debe evaluarse después de los primeros 3 meses y regularmente, cada 3 meses. Se espera una pérdida del 5% o más, en personas sin diabetes o del 3% o más, en personas con diabetes. En el caso contrario, la farmacoterapia debe ser suspendida (5,9,10).

Aunque su tolerancia es buena, se han informado efectos secundarios de los agonistas de GLP-1. Los más frecuentes son las náuseas y otros eventos gastrointestinales como vómitos y diarrea. La mayoría de los episodios de náuseas y vómitos se han observado durante el aumento de la dosis, con síntomas "leves" o "moderados" y asociados a una mayor pérdida de peso. Otros efectos secundarios incluyen un aumento pequeño (2 a 4 latidos/min) pero sostenido de la frecuencia cardíaca, pancreatitis y cáncer de tiroides (11,12).

Con la alta prevalencia de la obesidad y su impacto negativo, existe una necesidad crítica de terapias que produzcan una pérdida sostenible de peso corporal. Actualmente, la opción de tratamiento más efectiva sigue siendo la cirugía bariátrica. Una comparación reciente entre la eficacia clínica de la cirugía bariátrica y la liraglutida encontró que la cirugía es superior a la liraglutida tanto en la reducción del peso corporal como en la mejora de los parámetros metabólicos (11). De todas maneras, se ha evidenciado que la liraglutida produce una pérdida de peso significativa en humanos, con y sin diabetes tipo 2, al tiempo que produce efectos secundarios mínimos y, por lo tanto, es una opción de tratamiento atractiva. Se justifica la investigación adicional por su potencial en los tratamientos de pérdida de peso combinatorios que pueden mejorar y sostener aún más la pérdida de peso (11).

El objetivo de la presente revisión fue analizar la evidencia actualizada sobre la eficacia y seguridad del fármaco liraglutida en el tratamiento de la obesidad en adultos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

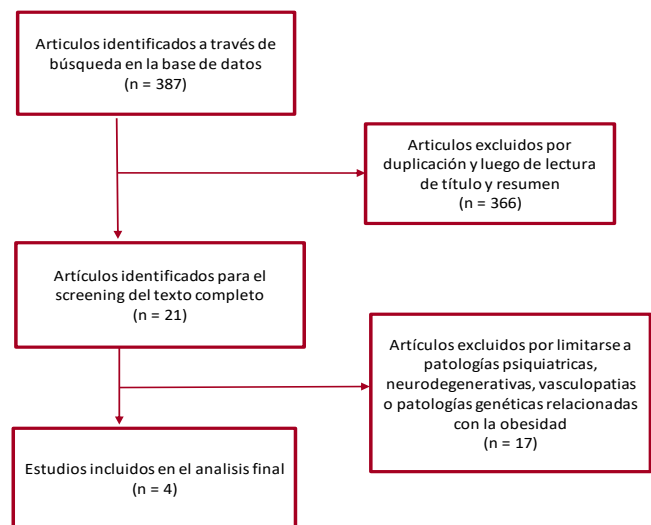
Se realizó una revisión de ensayos clínicos controlados y randomizados sobre la evidencia disponible sobre la eficacia en términos de pérdida de peso y la seguridad del fármaco Liraglutida en el tratamiento de la obesidad en adultos.

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: Pubmed, Cochrane library, La Biblioteca Virtual en Salud (BVS) de la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Se utilizaron operadores booleanos y filtros (Randomized Controlled Trial, publication date, age: Adult: 19+ years) para optimizar la estrategia de búsqueda. Los términos utilizados para la búsqueda se aplicaron al título y al resumen (title/abstract) para aumentar la probabilidad de que la temática sea relevante en la publicación. Se utilizaron los siguientes términos: "Obesity"; "obese"; "Liraglutide"; "glucagon-like peptide 1"; "GLP-1"; "Weight Loss"; "Therapy"; "Efficacy"; "Effectiveness"; "safety"; "tolerability"; "Cardiometabolic Risk Profile"; "adverse effects"

Luego del proceso de selección de estudios, 4 ensayos clínicos fueron finalmente incluidos en el análisis final (Figura 1).

Figura 1. Proceso de selección de estudios



Fuente: elaboración propia

Población

Adultos con obesidad y con o sin diabetes tipo 2 y/o hipertensión arterial y/o dislipidemias.

Criterios de Elegibilidad

Criterios de Inclusión

Ensayos clínicos randomizados y controlados, de grupos paralelos:

- Que hayan incluido como participantes a pacientes adultos (de 18 años o más), de ambos sexos biológicos, con obesidad (definida como IMC mayor o igual a 30 kg/m²) con o sin comorbilidades como diabetes tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemias.
- Publicados desde el año 2015 a 2022, en idioma inglés, español y portugués.
- Que hayan comparado la pérdida de peso y las modificaciones en el perfil lipídico, glucemia en ayunas y tensión arterial sistólica y diastólica en un grupo intervenido con liraglutida en dosis de 1,8 mg o 3 mg, con o sin indicación de modificaciones del estilo de vida versus un grupo control intervenido con placebo y/o con intervenciones en el estilo de vida (dieta y/o actividad física).
- De fase 3 y 4.
- Que hayan presentado un tiempo de seguimiento promedio de 12 meses (rango de 10 a 14 meses).

Criterios de Exclusión

- Ensayos clínicos cruzados y abiertos (open label)
- Estudios hechos con animales
- Reporte de casos, estudios observacionales y cuasi-experimentales
- Ensayos clínicos que hayan incluido personas con diabetes tipo 1, virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), trasplante de órganos, síndrome de ovario poliquístico (SOP), cáncer y enfermedades psiquiátricas severas.
- Estudios que hayan incluido pacientes hospitalizados

Punto final primario

Pérdida de peso: expresada en kilogramos o porcentaje de pérdida de peso y/o proporción de personas con pérdidas del 5 y el 10% del peso basal.

Puntos finales secundarios

Modificaciones en el perfil lipídico: definidas como los cambios en los valores de colesterol LDL, colesterol HDL triglicéridos. Expresado en mg/dl.

Modificaciones en los valores de glucemia en ayunas. Expresado en mg/dl.

Modificaciones en los valores de tensión arterial sistólica y diastólica: Expresado en mmHg.

Incidencia de eventos adversos: si/no. Expresada en porcentaje de participantes con el evento sobre el total de casos.

Intervenciones

Al grupo de intervención se le administró Liraglutida a través de una inyección subcutánea diaria. La dosis inicial

fue de 0,6 mg/día y se fue incrementando en 0,6 mg por semana, hasta llegar a la dosis de 1,8 mg o 3,0 mg en la tercera y quinta semana respectivamente, más indicaciones de modificaciones en la dieta a través de la restricción energética e indicación de actividad física. Al grupo control se le administró placebo o intervenciones en la dieta e indicación de actividad física exclusivamente.

Proceso de extracción de datos

Dos revisores realizaron de manera independiente, la selección de artículos que podrían cumplir con los criterios de inclusión según títulos y resúmenes. Aquellos que no cumplieron con dichos criterios y aquellos duplicados fueron eliminados. Los artículos restantes fueron sometidos a la lectura del texto completo, con el objetivo de confirmar su inclusión en la revisión. Para la extracción de los datos, se utilizó un formulario electrónico estandarizado confeccionado por los autores. En este se relevaron los siguientes datos de cada estudio: nombres de los autores, año de publicación, diseño del estudio, ámbito de estudio, tiempo de seguimiento, tipo de participantes y sus características, tipo de intervenciones, tipo de comparador, número de participantes en cada grupo, resultados y eventos adversos, fuentes de financiación y conflictos de interés.

Análisis de los datos

Se reportó la pérdida de peso promedio en cada grupo (en kg) y la diferencia de medias (DM) entre grupos con sus respectivos intervalos de confianza del 95%(IC 95%) y p valor. Los resultados sobre las modificaciones en los parámetros cardiometabólicos, se reportaron de la misma manera. No fue posible realizar metaanálisis, debido a que en dos estudios (13,14), no se informaron los desvíos estándar de los resultados de cada grupo individualmente, ni otros datos necesarios para estimarlos. La cantidad de pacientes con pérdida de peso $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$, se reportó a través de frecuencias absolutas y relativas. La cantidad de participantes con eventos adversos se reportó de la misma manera según grupo de intervención vs control. Para todos los resultados se calculó un rango de valores reportado por los cuatro estudios incluidos, mostrando el valor mínimo y máximo de dicho rango. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada a través de la escala de Jadad. Se consideró que la calidad era adecuada ante un puntaje obtenido entre 3 a 5 puntos y calidad baja ante un puntaje menor a 3 (15).

RESULTADOS

Se incluyeron 4 ensayos clínicos, los cuales sumaron 1626 participantes en el grupo placebo y/o intervención en el estilo de vida (grupo control) y 3311 participantes en el grupo intervenido con el fármaco Liraglutida (grupo intervención). La edad promedio de los participantes en

ambos grupos se ubicó en el rango de 45 a 55 años y el IMC promedio fue de 37 a 39 kg/m². Dos estudios fueron realizados en múltiples países (13,16) y los otros fueron estudios unicéntricos (14,17). En todos los casos se indicó de manera complementaria, modificaciones en el estilo de vida, a través de la restricción calórica, modificación de la distribución de macronutrientes y actividad física. El tiempo de seguimiento fue de 52 a 56 semanas (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos incluidos

Autor, Año de publicación (ref)	País	Tipo de participantes y características basales (media de edad - % mujeres – media de IMC)	Número de participantes por grupo	Dosis de liraglutida	Tiempo de seguimiento (semanas)	Modificaciones en el estilo de vida complementarias
Davies, 2015 (13)	Francia, Alemania, Israel, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos y Suecia	Con DM2 y SP u OB, mayores de 18 años, peso estable en los últimos 3 meses Liraglutida 1,8 mg: 54,9 años ($\pm$ 10,7) 48% mujeres IMC 37 ($\pm$ 6,9) Liraglutida 3 mg: 55 años ($\pm$ 10,8) 48,8% mujeres IMC 37,1 ($\pm$ 6,5) Placebo: 54,7 años ($\pm$ 9,8) 54,2 % mujeres IMC 37,4 ($\pm$ 7,1)	Liraglutida 1,8 mg: n= 204 Liraglutida 3 mg: n= 412 Placebo: n= 211	1,8 mg (semana 2) 3 mg (semana 4)	56	Dieta con 50% de HC y 30% de GR más 500 kcal/día de déficit más 150 minutos semanales de AF (caminatas)
Pi-Sunyer, 2015 (16)	27 países. Europa, América del Norte, América del Sur, Asia, África y Australia.	Sin DM2, mayores de 18 años, peso corporal estable, y IMC $\geq$ 30 o IMC 27 asociado a dislipidemia o HTA no tratada. Liraglutida 3mg: 45,2 años ($\pm$ 12,1), 78,7% mujeres, IMC 38,3 ($\pm$ 6,4) Placebo: 45,0 años ($\pm$ 12,0), 78,1% mujeres, IMC 38,3 ($\pm$ 6,3)	Liraglutida: n=2437 Placebo: n=1225	Semana 1 0,6 mg/d Semana 2 1,2 mg/d Semana 3 1,8 mg/d Semana 4 2,4 mg/d Semana 5 hasta semana 56 3,0 mg/d	56	Dieta con 50% de HC, 20% PR y 30% de GR más reducción de 500 kcal/día de los requerimientos más 150 minutos semanales de AF

Wadden 2019 (17)	Estados Unidos	Edades de 21 a 70 años; IMC de 30 a 55 kg/m²; sin DM2, con antecedentes de tratamiento para la pérdida de peso a través de modificaciones en el estilo de vida Liraglutida + IBT 45,2 años (± 12,3) 84% mujeres IMC 38,5 (± 5,4) Multicomponente 48,0 años (± 11,9) 76% mujeres IMC 38,8 (± 5,0) Terapia Conductual (IBT) 49,5 años (± 11,0) 78% mujeres IMC 38,0 (± 4,3)	Terapia conductual (IBT) exclusiva: n=50 Liraglutida + IBT: n=50 Multicomponente (Liraglutida + IBT + restricción calórica) n=50	Liraglutida 3,0 mg/d (inicio con 0,6 mg/día en semana 1 y aumento semanal de 0,6 mg hasta dosis objetivo)	52	Dieta de 1200 a 1499 kcal/día, 15% a 20% PR, 20% a 35% GR y el resto de HC (participantes con peso < 113,6 kg) O Dieta de 1500 a 1800 kcal/día (participantes con peso > 113,6 kg) AF de 180 min/semana hasta la sem24. Luego sem25 hasta sem52 aumentó a ≥ 225 min/semana (todos los participantes) Multicomponente: idem progresión con Liraglutida y en la semana 4, se agregó durante 12 semanas, una dieta de 1000 a 1200 kcal/d más suplemento vía oral.
Wadden 2020 (14)	Estados Unidos	Edad ≥ 18 años, OB sin DM2 peso corporal estable (cambio de peso máximo de 5 kg dentro de los 90 días antes de la selección) e IMC ≥ 30 Liraglutida + IBT: 45,4 años (± 11,6) 83,8% mujeres IMC 39,3 (± 6,8) Placebo + IBT: 49,0 años (± 11,2) 82,9% mujeres IMC 38,7 (± 7,2)	Liraglutida + IBT: n=142 Placebo + IBT: n=140	Semana 1 0,6 mg/d Semana 2 1,2 mg/d Semana 3 1,8 mg/d Semana 4 2,4 mg/d Semana 5 hasta semana 56 3,0 mg/d	56	150 minutos de AF por semana y reducción en la ingesta diaria de energía en 500 kcal.

IMC: índice de masa corporal. DM2: diabetes mellitus tipo 2. SP: sobrepeso. OB: obesidad. HC: hidratos de carbono. GR: grasas. PR: proteínas. AF: actividad física. IBT: intensive behavioral therapy. Fuente: elaboración propia.

Con respecto a la calidad de los estudios incluidos, 3 de 4 estudios resultaron ser de calidad adecuada, según la escala de Jadad. El ítem con menor rendimiento fue el

reporte de métodos para mantener el cegamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios según escala de Jadad

Estudio	Aleatorización	Adecuación de la aleatorización	Doble ciego	Cegamiento adecuado	Descripción de retiradas del estudio	Calidad
Davies, 2015	si	si	si	si	si	Adecuada
Pi-Sunyer, 2015	si	si	si	no reporta	si	Adecuada
Wadden 2019	si	si	no (abierto)	no aplica	si	Baja
Wadden 2020	si	si	si	no reporta	si	Adecuada

Fuente: elaboración propia.

En relación a la pérdida de peso, se observó una diferencia de medias en el rango de 3,8 kg a 6,7 kg adicionales, en el grupo con Liraglutida 3 mg en comparación con el grupo control. En uno de los estudios, se reportó además una diferencia de 2,7 kg perdidos adicionales, en el grupo con liraglutida de 1,8 mg, comparado con placebo. El porcentaje de participantes con una pérdida del 5% o más del peso basal, fue significativamente mayor en el

grupo con Liraglutida 3 mg en comparación con el grupo control (49,9 al 70% vs 13,8 al 44% respectivamente). La pérdida del 10% o más del peso basal, se observó en un menor porcentaje de participantes en ambos grupos, aunque este también fue significativamente mayor en el grupo con Liraglutida 3 mg (23,4 al 46% vs 4,3 al 19,8%, respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados según pérdida de peso

Estudio	Pérdida de peso promedio en cada grupo (kg)	Diferencia de medias (kg)	Cantidad de pacientes con pérdida de peso $\geq$ 5%, N (%)	Cantidad de pacientes con pérdida de peso $\geq$ 10 %, N (%)
Davies, 2015	Liraglutida 1,8 mg: - 4,7 kg Liraglutida 3 mg: - 6,4 kg Placebo: - 2,2 kg	Liraglutida 1,8 mg vs placebo: - 2,7 kg (-4 a - 1,42 kg); p<0,001 Liraglutida 3 mg vs placebo: - 4 kg (-5,1 a -2,9 kg); p<0,001	Liraglutida 1,8 mg: 72 (35,6) Liraglutida 3 mg: 205 (49,9) Placebo: 29 (13,8) p<0,001	Liraglutida 1,8 mg: 29 (14,4) Liraglutida 3 mg: 96 (23,4) Placebo: 9 (4,3) p<0,001
Pi-Sunyer, 2015	Liraglutida 3mg: - 8,4kg ($\pm$ 7,3) Placebo: - 2,8 kg ($\pm$ 6,5)	Liraglutida 3 mg vs Placebo: - 5,6 kg (-6,0 a -5,1; p<0,001	Liraglutida: 1540 (63,2) Placebo: 332 (27) p<0,001	Liraglutida: 807 (33,1) Placebo: 130 (10,6) p<0,001
Wadden 2019	Terapia conductual (IBT): - 6,6 ($\pm$ 1,3) Liraglutida + IBT: - 12,2kg ($\pm$ 1,3) Multicomponente (Liraglutida + IBT + restricción calórica) - 13,3kg ($\pm$ 1,3)	Liraglutida + IBT vs IBT exclusiva: -5,6kg (p=0,004) Multicomponente vs Liraglutida: -1,1kg (p=0,561) Multicomponente vs IBT: - 6,7 kg p=0,001)	Terapia conductual (IBT): 22 (44%) Liraglutida + IBT: 35 (70%) Multicomponente: 37 (74%)	Terapia conductual (IBT): 13 (26%) Liraglutida + IBT: 23 (46%) Multicomponente: 26 (52%)
Wadden 2020	Liraglutida 3 mg + IBT: - 8,1kg Placebo + IBT: - 4,3 kg	Liraglutida 3mg vs Placebo: - 3,8 kg; p<0,0003	Liraglutida: n (61,5) Placebo: n (38,8) OR:2,5 (IC95% 1,5 -4,1); p=0,0003	Liraglutida: n (30,5) Placebo: n (19,8) OR:1,8 (IC95% 1,0 -3,1); p=0,0469

Kg: kilogramos. IBT: intensive behavioral therapy. OR: odds ratio. Fuente: elaboración propia.

Entre los eventos adversos reportados, predominaron los síntomas gastrointestinales. El inicio de dichos síntomas, se observó durante las 4 a 8 primeras semanas de tratamiento.

En el grupo de intervención se observaron eventos entre el 65 al 84% de los participantes y en el grupo control, entre el 39 al 63% de estos. En el caso del estudio de Davies et al (13), en el cual se incluyó una rama de

tratamiento con una dosis menor (1,8 mg), se halló que la prevalencia de los síntomas fue menor, en comparación con la dosis de 3 mg (56,2 vs 65,2% respectivamente). Por otro lado, en el estudio de Wadden et al (17), en el cual se incluyó una rama multicomponente con una dosis de liraglutida 3 mg más intensificación en las modificaciones en el estilo de vida, se halló una prevalencia mayor, en comparación con el grupo que recibió la misma dosis de liraglutida pero sin intensificación en el estilo de vida (88 vs 84%, respectivamente) (Tabla 4). Adicionalmente, los eventos gastrointestinales fueron la principal causa de retirada del estudio y/o

discontinuación del tratamiento. Lo mencionado fue reportado en dos de los estudios (14,16). En el grupo con Liraglutida las retiradas del estudio presentaron una prevalencia del 6,4 a 8,4% comparado con el 0,7 al 4,2% en el grupo control. Los dos estudios restantes (13,17), no informaron datos sobre las retiradas del estudio debido a la presencia de eventos adversos.

Tabla 4. Resultados según eventos adversos

Estudio	Eventos comunes (> 5%) [n (% de pacientes)]	Otros eventos
Davies, 2015	Síntomas GI (distensión abdominal, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, náuseas, vómitos) Liraglutida 1,8 mg: 118 (56,2%) Liraglutida 3 mg: 275 (65,2%) Placebo: 83 (39,2%)	Eventos adversos graves (hipoglucemia, arritmias, entre otros) Liraglutida 1,8 mg: 18 (8,6%) Liraglutida 3 mg: 37 (8,8%) Placebo: 2 (1%)
Pi-Sunyer, 2015	Síntomas GI (Náuseas, vómitos, diarrea, constipación, dispepsia, dolor abdominal) Liraglutida: 1992 (80,3 %) Placebo: 786 (63,3%)	Eventos adversos graves en $\geq 0,2$ % de los pacientes (Colelitiasis, colecistitis aguda, osteoartritis, pancreatitis) Liraglutida: 154 (6,2%) Placebo: 62 (5,0%)
Wadden, 2019	Síntomas GI (náuseas, constipación, diarrea, vómitos) e infección de las vías respiratorias Terapia conductual (IBT): 21 (42%) Liraglutida + IBT: 42 (84%) Multicomponente: 44 (88%)	Eventos adversos graves (n=6): asma, cálculos en conducto biliar, neumonía, gastroenteritis. Terapia conductual (IBT): sin eventos Liraglutida + IBT: n=2 Multicomponente: n=4
Wadden, 2020	Síntomas GI (náuseas, constipación, diarrea, vómitos y dolor abdominal) Liraglutida + IBT: 101 (71,1%) Placebo + IBT: 68 (48,6%)	Colelitiasis: n=1 (liraglutida) vs n= 1 (placebo) Colecistitis: n=2 (liraglutida) vs n=1 (placebo) Sin reportes de pancreatitis

GI: gastrointestinal. IBT: intensive behavioral therapy. Fuente: elaboración propia.

Con respecto a los parámetros de laboratorio, en 2 estudios (16,17), se hallaron reducciones medias significativas en los valores de glucemia, TAS, TAD, colesterol LDL y TG y aumentos significativos en los valores de HDL, a favor del grupo intervenido con Liraglutida 3 mg. En los dos estudios restantes, solo se

observaron diferencias significativas en los valores de glucemia (13) y en valores de HDL y TG (14), a favor del fármaco. En el caso del estudio que incluyó una rama de intervención con una dosis de 1,8 mg de Liraglutida, se reportaron diferencias significativas en los valores de glucemia y TAS (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados según parámetros cardiometabólicos

Estudio	Glucemia Mg/dl	TAS mmhg	TAD mmhg	Col-LDL mg/dl	Col- HDL mg/dl	TG mg/dl
Davies, 2015	Liraglutida 1,8 mg vs placebo: -23 (-30,3 a -15,9) Liraglutida 3 mg vs placebo: -31,8 (-38 a - 25,6); p<0,001	Liraglutida vs 1,8 mg vs placebo: -2,68 (-4,98 a -0,38) Liraglutida 3 mg vs placebo -2,59 (-4,5 a - 0,62); p=0,01	Liraglutida vs 1,8 mg vs placebo: -0,19 (-1,74 a 1,36) Liraglutida 3 mg vs placebo: -0,36 (- 4,56 a -0,62); p=0,59	Liraglutida vs 1,8 mg vs placebo: 0,95 (0,9 a 1,01) Liraglutida 3 mg vs placebo: 0,98 (0,93 a 1,03); p=0,36	Liraglutida vs 1,8 mg vs placebo: 1,02 (0,99 a 1,05) Liraglutida 3 mg vs placebo: +1,03 (1 a 1,05);p=0,03	Liraglutida vs 1,8 mg vs placebo: 0,93 (0,86 a 1,01) Liraglutida 3 mg vs placebo: +0,86 (0,8 a 0,92); p<0,001
Pi- Sunyer, 2015	Liraglutida vs. Placebo: - 6,9 (-7,5 a -6,3)**	Liraglutida vs. Placebo: - 2,8 (-3,56 a -2,09)**	Liraglutida vs. Placebo: - 0,9 (-1,41 a -0,37)**	Liraglutida vs. Placebo: - 2,4 (-4,0 a -0,9)**	Liraglutida vs. Placebo: +1,9 (0,7 a 3,0)**	Liraglutida vs. Placebo: - 9,3 (-11,5 a -7,0)**
Wadden, 2019	IBT vs Liraglutida 3 mg + IBT: -5,2 (± 1,3)***	BT vs Liraglutida 3 mg + IBT: -0,8 (±0,01)***	BT vs Liraglutida 3 mg + IBT:-0,1 (±0,01)***	BT vs Liraglutida 3 mg + IBT:-6,3 (±3,1)***	BT vs Liraglutida 3 mg + IBT:+1,7 (±1,3)***	BT vs Liraglutida 3 mg + IBT:-5 (±0,1)***
Wadden, 2020	Liraglutida vs. Placebo: - 0,23 (-0,36 a -0,11); p=0,0002	Liraglutida vs. Placebo: - 2,2 (-4,9 a 0,5); p=0,119	Liraglutida vs. Placebo: - 0,2 (-2,12 a 1,8); p=0,869	Liraglutida vs. Placebo: - 0,07 (-0,21 a 0,06); p=0,27	Liraglutida vs. Placebo: 0,02 (-0,02 a 0,07);p=0,332	Liraglutida vs. Placebo: - 0,12 (-0,26 a 0,02); p=0,095

Pi-Sunyer (p<0,002). *Wadden 2019 (p<0,001). TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. Col-LDL: colesterol de baja densidad (low density lipoprotein cholesterol). Col-HDL: colesterol de alta densidad (high density lipoprotein cholesterol). TG: triglicéridos. IBT: intensive behavioral therapy. Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

En la presente revisión, se evaluaron los datos de cuatro ensayos clínicos, con el objetivo de resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la Liraglutida 3mg para el tratamiento de adultos con obesidad.

Se halló en todos los estudios, una mayor pérdida de peso (rango de diferencia de medias de 3,8 kg a 6,7 kg) en el grupo intervenido con liraglutida 3mg, observándose diferencias significativas, comparado con placebo. Solo 1 estudio (13), evaluó los efectos con una dosis de 1,8 mg, observándose una diferencia significativa de 2,7 kg perdidos adicionales, comparado con placebo. Según lo mencionado, se puede asumir que el efecto del fármaco sería dosis dependiente, ya que se halló una mayor diferencia a favor del grupo con liraglutida con la dosis más alta, de manera similar a lo reportado en otros estudios (18–20).

En la revisión sistemática de Barboza et al (21), en la cual se incluyeron 12 ensayos clínicos, solo uno de ellos

coincide con la presente revisión, con un total de 8249 participantes en el grupo intervenido con 3 mg de liraglutida y seguimiento de 35 semanas (±19 semanas), se reportó una diferencia de medias en la pérdida de peso de -3,35 kg (IC95% 2,05 – 4,65; p<0.0001. Dicho valor fue similar al límite inferior del rango reportado en la presente revisión, aunque cabe destacar que el tiempo de seguimiento fue menor en el caso de Barboza et al.

Por otro lado, la revisión de Hernandez Rodriguez et al (22), la cual incluyó 3 ensayos clínicos, de los cuales solo uno coincidió con la presente revisión, con 2760 participantes en el grupo con liraglutida 3 mg y seguimiento entre 20 a 52 semanas, informó una diferencia en la pérdida de peso adicional de -5,22 kg (IC 95 %: -5,95; -4,50; p=0.003), a favor del fármaco. Dicho valor se ubica dentro del el rango de diferencia de medias reportado en el presentes estudio.

Con respecto al porcentaje de participantes con una pérdida del 5% o más del peso basal, en nuestra revisión se halló una diferencia significativa a favor del fármaco comparado con el grupo control (49,9 al 70% vs 13,8 al

44% respectivamente). De la misma manera, se halló un mayor porcentaje de participantes, en el grupo intervenido con el fármaco, con una pérdida del 10% o más del peso basal, aunque la cantidad de participantes se redujo en ambos grupos, en comparación con quienes perdieron el 5% o más de su peso (23,4 al 46% vs 4,3 al 19,8%, respectivamente).

Deng et al (23), realizó una revisión con el objetivo de comparar los efectos de la liraglutida con la semaglutida, incluyendo además una rama placebo, analizando 18 estudios los cuales sumaron un total de 4146 adultos con obesidad sin diabetes, en seguimiento durante 12 a 104 semanas. En el grupo tratado con liraglutida 3 mg, el porcentaje promedio de participantes que perdió el 5% o más de su peso basal, fue del 65,3% vs 27,7% en el grupo placebo y el porcentaje promedio de participantes en el grupo con liraglutida y placebo, que perdió el 10% o más de su peso basal, fue del 30,7% vs 10,3% respectivamente. Dichos porcentajes se encuentran dentro del rango informado en la presente revisión, aunque el tiempo de seguimiento presentó mayor variabilidad.

En relación a los parámetros cardiometabólicos, en 2 estudios (16,17), se reportó una mejoría en los valores de glucemia, TAS, TAD, col-LDL, Col-HDL, triglicéridos. En un estudio (14), solo se observó mejoría en los valores de glucemia y en el estudio restante (13) la mejoría fue hallada en los valores de glucemia y TAS. Si bien las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con liraglutida 3mg, solo 1 estudio (13) mostró una diferencia que podría ser clínicamente importante. En el resto de los casos las diferencias no superaron los 7 mg/dl, 2,8 mmHg, 0,9 mmHg, 6,3 mg/dl, 1,9 mg/dl y 9,3 mg/dl, en los valores de glucemia, TAS, TAD, col-LDL, col-HDL y triglicéridos respectivamente.

De manera similar, otras revisiones informaron diferencias estadísticas, pero clínicamente modestas o no hallaron diferencias (21,23–25).

En relación a la seguridad del fármaco, los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales y en 1 estudio (13) se informaron episodios de hipoglucemia y arritmias. Otros estudios reportaron, de la misma manera, como eventos adversos más prevalentes, a los gastrointestinales, los cuales se exacerbaban al aumentar la dosis del fármaco. De todas maneras, los estudios coincidieron en concluir que la tolerancia en general es buena en comparación con otros fármacos para el tratamiento de la obesidad al igual que otros estudios (18,23,26,27). En los estudios incluidos en la presente revisión se reportaron eventos adversos graves aunque aislados y en forma episodios únicos.

Existen pocos medicamentos disponibles para el tratamiento de la obesidad, pero la falta de datos concluyentes sobre su seguridad y la cuestionable eficacia a largo plazo, son los principales obstáculos para su aceptabilidad. Actualmente, en Argentina, solo se ha autorizado el uso de tres drogas específicas para tratar la obesidad a largo plazo: orlistat, naltrexona-bupropión y

liraglutida. Las drogas mazindol y fentermina solo se pueden utilizar a corto plazo. La FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) también han autorizado estos medicamentos para uso en adultos (10,11). Otra barrera observada en la implementación de la farmacoterapia para la obesidad es su costo. En Argentina según la ley de obesidad número 26396, los fármacos deberían ser cubiertos en pacientes con cobertura de salud, pero se ha observado que lo mencionado no siempre se cumple (6).

Entre las limitaciones de la presente revisión se puede mencionar a la dificultad para hallar ensayos clínicos actualizados que siguieran los participantes por un tiempo igual o superior a 1 año, siendo esto importante para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco a largo plazo. Por otro lado, la mayoría de los ensayos excluidos se limitaron a poblaciones muy específicas como personas con patologías psiquiátricas o neurodegenerativas o con patologías genéticas relacionadas con la obesidad, lo cual hubiera sesgado los resultados. Otra potencial fuente de sesgo fue la inclusión de estudios con participantes con obesidad sin estratificar por presencia de DM2, ya que se ha reportado que las personas con DM2, podrían presentar mayor resistencia a la pérdida de peso (28). Finalmente, solo 2 de los estudios analizados, se realizaron en múltiples países (13,16) y los 2 restantes (14,17) fueron unicéntricos, reduciendo la representatividad en ámbitos diversos.

Cabe destacar que los ensayos clínicos evaluados incorporaron cambios en el estilo de vida como parte de su protocolo, a través de la restricción calórica, la actividad física y la terapia conductual intensiva. Sin embargo, es posible que la participación en estas intervenciones no sea representativa de la adherencia real de los pacientes en la población general, por lo que se requieren datos del mundo real para una evaluación más precisa.

La liraglutida ha mostrado presentar efectos variables en la pérdida de peso y en algunos casos modestos para el tiempo de tratamiento analizado de 12 meses. Los efectos en los parámetros cardiometabólicos fueron clínicamente poco importantes. Estudios comparativos mostraron que la pérdida de peso con liraglutida es mayor a la observada con orlistat o lorcaserin, aunque algo menor que la pérdida de peso observada con el tratamiento combinado de fentermina/topiramato (6,25).

Existen otras alternativas en el mercado para el tratamiento de la obesidad como el fármaco semaglutida. Al igual que la liraglutida, es un análogo del GLP-1 y se han observado mejores resultados en cuanto a la pérdida de peso (15% promedio del peso basal) en comparación con la liraglutida, aunque aún no se encuentra autorizado para el tratamiento crónico de la OB en Argentina. Por otro lado, actualmente se encuentran en estudio nuevos fármacos con resultados prometedores en cuanto a su eficacia, como la tirzepatida, ya que se han reportado pérdidas de peso promedio del 15%, 19,5% y 20,9% con una dosis semanal de 5, 10 y 15 mg respectivamente,

aunque se requieren más estudios para evaluar principalmente su seguridad (23,29,30).

La obesidad se ve influenciada por múltiples factores genéticos, biológicos, ambientales y conductuales, existiendo varios fenotipos de obesidad que pueden influir en la respuesta a los medicamentos en la práctica clínica. Aunque el campo de la farmacoterapia ha evolucionado, actualmente no se dispone de recomendaciones con respecto al fenotipo de pacientes para los cuales determinado fármaco podría tener mayor efectividad en términos de "buenos y malos" respondedores (31,32).

Conclusión

Si bien la liraglutida demostró efectividad en comparación con el placebo o las modificaciones del estilo de vida, el efecto a 12 meses de seguimiento fue heterogéneo, observándose en algunos casos una pérdida de peso adicional escasa. Al implementarla junto con modificaciones intensivas del estilo de vida, se ha observado una mayor efectividad. El efecto en los parámetros cardiometabólicos, fue modesto o no se hallaron diferencias y los eventos adversos predominantes fueron los gastrointestinales. Por lo mencionado, el proceso de elección del fármaco debe contemplar el costo beneficio de su uso, las características del paciente, sus expectativas y la necesidad de intervenciones intensivas en la dieta y actividad física. La farmacoterapia de la OB se encuentra aún en desarrollo encontrándose en estudio nuevos fármacos con resultados aparentemente prometedores, aunque también queda un camino por avanzar en la medicina personalizada a través del análisis de los diferentes fenotipos de obesidad, los cuales podrían influir en la respuesta al tratamiento.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado el 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can. el 4 de agosto de 2020;192(31):E875–91.
3. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2022 [citado el 2 de mayo de 2023]. x, 206 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>
4. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, le Roux CW, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. Eur J Prev Cardiol. el 7 de diciembre de 2022;29(17):2218–37.
5. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry developing products for weight management. Weight Manag. 2007;19.
6. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. Obes Sci Pract. marzo de 2017;3(1):3–14.
7. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. febrero de 2015;100(2):342–62.
8. Murray RS, Sánchez MA, Casávoli C, Schimpf PL, Cascú AL, DOnofrio FA. REVISIÓN DE LOS FÁRMACOS MÁS USADOS EN OBESIDAD A NIVEL MUNDIAL. 20.
9. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. Gastroenterology. noviembre de 2022;163(5):1198–225.
10. Pearce N. Pharmacotherapy in Obesity Management [Internet]. Obesity Canada. [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy/>
11. Lean MEJ, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. Int J Obes. mayo de 2014;38(5):689–97.
12. Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. Int J Clin Pract. noviembre de 2019;73(11):e13399.
13. 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. el 18 de agosto de 2015;314(7):687–99.
14. 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. Obes Silver Spring Md. marzo de 2020;28(3):529–36.
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of

- randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. febrero de 1996;17(1):1–12.
16. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. el 2 de julio de 2015;373(1):11–22.
 17. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obes Silver Spring Md*. enero de 2019;27(1):75–86.
 18. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl*. el 7 de noviembre de 2009;374(9701):1606–16.
 19. Wilding JPH, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes Obes Metab*. mayo de 2016;18(5):491–9.
 20. Papathanasiou T, Strathe A, Agersø H, Lund TM, Overgaard RV. Impact of dose-escalation schemes and drug discontinuation on weight loss outcomes with liraglutide 3.0 mg: A model-based approach. *Diabetes Obes Metab*. junio de 2020;22(6):969–77.
 21. Barboza JJ, Huamán MR, Melgar B, Diaz-Arocutipa C, Valenzuela-Rodríguez G, Hernandez AV. Efficacy of Liraglutide in Non-Diabetic Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. el 25 de mayo de 2022;11(11):2998.
 22. Hernández-Rodríguez DH, Sánchez DM, Ramírez AP. Eficacia y seguridad de liraglutida para la disminución de peso en adultos: revisión sistemática. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;7(4):250–7.
 23. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221108064.
 24. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci*. septiembre de 2019;19(3):2591–9.
 25. Khera R, Pandey A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Neeland IJ, et al. Effects of Weight-Loss Medications on Cardiometabolic Risk Profiles: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. abril de 2018;154(5):1309–1319.e7.
 26. Albaker W, Al Sheikh M, Albakr A, Alkhafaji D, Al Beshir E, Al-Hariri M. The Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Obese Non-Diabetic Saudi Outpatients. *Int J Gen Med*. 2021;14:8643–50.
 27. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. el 28 de julio de 2016;375(4):311–22.
 28. Kahan S, Fujioka K. Obesity Pharmacotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. noviembre de 2017;30(4):250–7.
 29. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*. abril de 2023;58:101882.
 30. Ania M. Jastreboff. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity | NEJM [Internet]. [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038>
 31. Roberts CA, Christiansen P, Halford JCG. Tailoring pharmacotherapy to specific eating behaviours in obesity: Can recommendations for personalised therapy be made from the current data? *Acta Diabetol*. 2017;54(8):715–25.
 32. Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes Metab J*. diciembre de 2020;44(6):802–18.