

Una visión actual del tratamiento farmacológico para la obesidad

Marc Callau de la Parte¹, Alex Figueras Pérez¹, Marta Romeu Ferran¹.

¹ *Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat Rovira i Virgili.*

Resumen

Fundamentos: La obesidad es una patología muy prevalente a nivel mundial. La prevención, modificación de estilo de vida, tratamiento nutricional, psicológico y tratamiento farmacológico son estrategias para combatir esta enfermedad. El objetivo de esta revisión es analizar las evidencias existentes sobre la eficacia de los fármacos en la reducción del peso corporal y otros parámetros antropométricos y metabólicos relacionados.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda en PubMed y ScienceDirect de los artículos publicados en los últimos 10 años seleccionando ensayos clínicos con fármacos en hombres y mujeres adultos obesos.

Resultados: La naltrexona-bupropión es la asociación de fármacos contra la obesidad que obtiene mejores resultados en la reducción de los parámetros antropométricos y metabólicos (perfil lipídico y presión arterial), seguida de la liraglutida 3,0 mg y el orlistato; la semaglutida es el hipoglucemiente que reduce más estos parámetros. La mejora de la calidad de vida no es relevante y los efectos adversos muy similares entre los fármacos. En fármacos nuevos o en estudio no se observan mejores resultados.

Conclusiones: Los fármacos indicados para la obesidad en nuestro entorno son eficaces y seguros, la semaglutida puede ser otra opción para el tratamiento. Hace falta más evidencia para incluir nuevos fármacos entre los comercializados contra la obesidad.

Palabras clave: obesidad; pérdida de peso; naltrexona-bupropión; liraglutida; orlistato; semaglutida.

A current vision of the pharmacological treatment for obesity

Summary

Background: Obesity is a very prevalent disease worldwide. Prevention, lifestyle modification, nutritional, psychological and pharmacological treatment are strategies to combat this disease. The objective of this review is to analyze the existing evidence on the efficacy of drugs in reducing body weight and other related anthropometric and metabolic parameters.

Methods: A search was made in PubMed and ScienceDirect of the last 10 years, selecting clinical trials with drugs in obese adult men and women.

Results: Naltrexone-bupropion is the anti-obesity drug association that obtains the best results in reducing anthropometric and metabolic parameters (lipid profile and blood pressure), followed by liraglutide 3.0 mg and orlistat; semaglutide is the hypoglycemic agent that reduces these parameters the most. The improvement in quality of life is not relevant and the adverse effects are very similar between the drugs. Better results are not observed in new or in-study drugs.

Conclusions: The drugs indicated for obesity in our country are effective and safe, and semaglutide can also be a good option for obesity treatment. More evidence is needed to include new drugs among those marketed against obesity.

Key words: obesity; weight loss; naltrexone-bupropion; liraglutide; orlistat; semaglutide.

Introducción

La obesidad es una patología que se define como la acumulación excesiva de grasa que presenta un riesgo para la salud ⁽¹⁾. El grado de obesidad se evalúa mediante el índice de masa corporal (IMC), calculando el peso (en kilogramos) dividido por la altura (en metros cuadrados) y categorizado utilizando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Así, se considera que existe la patología de obesidad a partir del IMC igual o superior a 30 kg/m² ⁽²⁾.

Los determinantes que causan la enfermedad pueden ser diversos: un balance energético positivo, en el cual el consumo de energía a través de los alimentos es superior al gasto; por predisposición genética; o por la influencia del entorno y el estilo de vida, como por ejemplo la geografía, las preferencias alimentarias, el entorno social y la cultura. La obesidad incrementa el riesgo de sufrir enfermedades concomitantes como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes tipo 2, la hiperlipemia, accidentes cerebrovasculares, cáncer, apnea del sueño, enfermedades hepáticas y de la vesícula biliar, osteoartritis y problemas ginecológicos, entre otros ⁽³⁾.

Según los datos de la encuesta europea de salud en España del 2020, la prevalencia de obesidad en adultos es de un 16,01%, manteniendo la tendencia al alza desde hace 25 años. Si lo separamos por sexos, el porcentaje de mujeres con obesidad es de un 15,54% y en hombres un 16,50% ⁽⁴⁾. Se prevé que para el año 2030 un 21% de la población española tendrá obesidad según el informe Obesity Update 2017 de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) ⁽⁵⁾.

La estrategia más importante para reducir la incidencia de la obesidad es la prevención. Una vez aparece la enfermedad, las guías de

tratamiento de la obesidad recomiendan la modificación del estilo de vida, sobre todo en una mejora de la nutrición y actividad física, como tratamiento de primera línea para los pacientes con obesidad ⁽⁶⁾. Aparte del tratamiento nutricional, también es recomendable el tratamiento psicológico cognitivo-conductual para identificar aquellas situaciones mentales o emocionales que predisponen a comer y dar al paciente estrategias conductuales, emocionales y cognitivas que le permitan tener una relación más saludable con la comida ^(7,8).

Otra estrategia considerada en los últimos años para combatir la obesidad es el tratamiento farmacológico, que se utiliza como apoyo del tratamiento dietético y del ejercicio, pero que nunca se recomienda que se realice como único tratamiento y siempre tiene que estar bajo supervisión médica. Su prescripción se recomienda a partir de un IMC superior a 30 kg/m² donde los cambios conductuales, el ejercicio físico y la dieta han fallado y en personas con un IMC superior a 27 kg/m² con al menos un factor de morbilidad asociado como la diabetes, la hipertensión, el hígado graso o la dislipidemia. El objetivo del tratamiento farmacológico es ayudar en la adherencia a los cambios de estilo de vida e inducir y mantener la pérdida de peso al superar las adaptaciones biológicas que se producen en la pérdida de peso ^(6,9). Actualmente, la agencia europea del medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) mantiene aprobados en la Unión Europea los siguientes fármacos por el tratamiento de la obesidad: el orlistato, la liraglutida y la naltrexona-bupropión. Por su parte, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés) mantiene aprobados además la fentermina y el topiramado. La EMA no aprobó la lorcaserina debido a su riesgo de valvulopatías, síndromes serotoninérgicos y

síntomas depresivos. La FDA mantuvo aprobada la lorcaserina hasta 2020, cuando retiraron este fármaco debido a su posible riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares ⁽⁷⁾.

La última opción en el tratamiento de la obesidad está la cirugía bariátrica. Las técnicas quirúrgicas más comunes son la gastrectomía tubular, el cruzamiento duodenal y el bypass gástrico. Esta última se considera el “gold estándar” puesto que, al derivar el paso de los alimentos a la porción proximal del intestino delgado, se producen cambios en las hormonas gastrointestinales como la leptina, la insulina y la grelina, que promueven la saciedad y suprimen el hambre ⁽⁶⁾.

Según la revisión sistemática y meta-análisis de Singh y Singh, 2020 ⁽¹⁰⁾, los datos analizados apuntan a que el uso del tratamiento farmacológico en la obesidad puede ayudar a la pérdida de peso, y a su vez, a reducir ciertos parámetros metabólicos que pueden ser factores de riesgo para enfermedades concomitantes. El trabajo de Singh y Singh es la revisión más reciente al respecto y centra su

investigación en los cinco fármacos aprobados por la FDA, en el momento del análisis (septiembre de 2019).

El objetivo de este estudio es realizar una revisión de la información actual en nuestro entorno sobre la eficacia de los fármacos para el tratamiento de la obesidad en la reducción del peso y la mejora de otros parámetros antropométricos y metabólicos asociados a la patología (hipercolesterolemia, hipertensión, hiperglucemia) y valorar nuevos fármacos y principios activos en estudio que podrían pautarse por la obesidad.

Material y métodos

La estrategia de búsqueda se ha basado en buscar ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados de 10 años de antigüedad como máximo, en catalán, en castellano y en inglés, y teniendo en cuenta una serie de criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1). Para encontrar los artículos para esta revisión, se han utilizado las bases de datos científicas PubMed y Science Direct.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de artículos en la revisión.

CRITERIOS INCLUSIÓN	CRITERIOS EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Estudios clínicos aleatorizados y no aleatorizados - Artículos de los últimos 10 años - Participantes adultos; mayores de 18 años - IMC ≥ 30 kg/m² (obesidad) o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) - Resultados significativos (p-valor $< 0,05$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fumadores o consumidores de drogas y alcohol - Participantes con cáncer, enfermedades malabsortivas y con enfermedades psiquiátricas - Que no cumplan los criterios de inclusión

Tanto en PubMed como en el Science Direct, para encontrar los artículos, se han utilizado las palabras clave: “obesity”, “pharmacological treatment”, “weight loss”, “drug therapy”, también “orlistato”, “liraglutide”, “naltrexone-bupropion”, “lorcaserin”, “sibutramine”, “semaglutide”, “topiramate”, “phentermine” que hacen

referencia a los fármacos indicados en la patología de la obesidad.

El orlistato, la liraglutida y la naltrexona-bupropión son los principios activos aprobados (EME) para el tratamiento de la obesidad; la lorcaserina, la fentermina y la sibutramina son principios activos que actualmente no se comercializan; y la semaglutida y el topiramato son principios

activos que actualmente están comercializados, pero con indicaciones distintas al tratamiento de la obesidad.

Para esta revisión, basándose en la lectura científica y crítica de los artículos seleccionados y para poder alcanzar el objetivo planteado, las variables que recogidas son el sexo, el peso, el IMC, la circunferencia de la cintura, la relación cintura-cadera, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), los niveles de colesterol total incluyendo los niveles de c-LDL y c-HDL, los niveles de triglicéridos (TAG) y la presión arterial sistólica y diastólica.

Para comparar entre ellas las publicaciones seleccionadas en la revisión, se recogió el valor de la diferencia entre los niveles medios de los grupos control y tratado con el fármaco en todas las variables cuantitativas recogidas. Cuando este valor no figuraba en la publicación original, se calculó utilizando los valores de las medias.

Para conocer la calidad de los artículos seleccionados en esta revisión, se ha utilizado el índice de impacto y el cuartil de las revistas que incluyen los artículos seleccionados, se ha utilizado la página web *Journal Citations of Reports* (sus siglas en inglés JCT) para extraer estos datos.

Resultados

La figura 1 muestra las fases y criterios de selección de los artículos utilizados para realizar esta la revisión. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente, se han identificado un total de 37 artículos únicos no duplicados utilizando las bases de datos PubMed y Science Direct⁽¹¹⁻⁴⁷⁾.

En la tabla 2 se puede observar, ordenado por el año de publicación, la calidad de los artículos en relación al cuartil y al índice de impacto al que pertenecen las revistas donde se han publicado estos artículos

seleccionados. Como se puede observar, el 75,7% de las publicaciones son del primer cuartil, el 13,5% del segundo cuartil y el 10,8% corresponden al tercer cuartil. Además, se detalla el fármaco que han analizado en cada artículo y la duración del tratamiento⁽¹¹⁻⁴⁷⁾.

La revisión incluye 21 artículos que utilizan preparados contra la obesidad comercializados por la EME (liraglutida, orlistato y naltrexona-bupropión; 55,26% de los artículos totales). En otros 9 artículos, se analizan preparados hipoglucemiantes comercializados como la semaglutida, el canaglifozin y la ertugliflozina (23,68% de los artículos). Por último, 4 artículos han estudiado la lorcaserina, la fentermina y la sibutramina, que son preparados contra la obesidad, pero actualmente no están comercializados (10,53% de los artículos). Además, hay 4 artículos que utilizan otros preparados como el gelesis 100 (aprobado por la FDA desde 2019 por el tratamiento de obesidad), y el bimagramab, la efpeglenatida y la cotadutida (en fase 2 de estudio para comprobar su eficacia, tolerancia, farmacocinética y farmacodinámica).

En la tabla 3 se pueden observar, ordenado por el año de publicación, los resultados de las variables antropométricas⁽¹¹⁻⁴⁷⁾. Todas las publicaciones incluían hombres y mujeres en su grupo de estudio, de 29,3 años de media, en un rango de edad de los 18 años a los 75 años. En el 100% de los estudios se ha observado una reducción del peso de 5,56 kg de media, y por tanto también del IMC de 2,24 kg/m². Esta disminución ha sido más o menos pronunciada en función del principio activo utilizado. Lo mismo ocurría con la circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera, el 100% de los artículos analizados han visto que había una disminución de 4,89 cm de la circunferencia de la cintura, pero en el caso de la relación cintura-cadera era muy baja, siendo solo de 0,02.

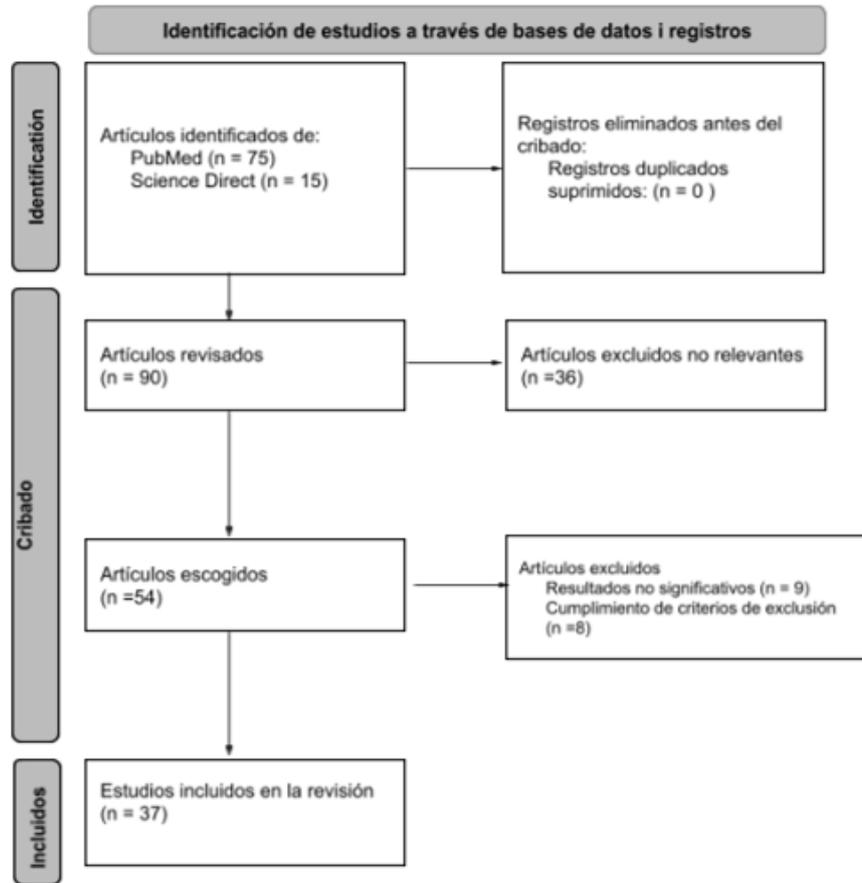


Figura 1. Diagrama de flujo de la inclusión/exclusión de artículos científicos en la revisión. Adaptado de PRISMA ⁽⁴⁸⁾.

Por orden de eficacia en el porcentaje de reducción de peso de los fármacos contra la obesidad, se ve que en los estudios que utilizaban la naltrexona-bupropión había una pérdida de peso promedio de 5,49 kg y de 4,73 cm en la circunferencia de la cintura respecto al grupo control. En el caso de la liraglutida como principio activo resultaba en una pérdida media de 4,87 kg y una media de reducción del IMC de 2 kg/m², 3,78 cm de la circunferencia de la cintura y de 0,01 en la

relación cintura-cadera respecto al grupo control. En el principio activo orlistato se observó que reducía de media 2,87 kg de peso y 1,4 kg/m² en el IMC y la circunferencia de la cintura reduce de media 1,84 cm respecto al grupo control. Además, se comprobó según el estudio Arzola-Paniagua, 2016 ⁽¹⁶⁾ que la pérdida de peso, la reducción del IMC y de la circunferencia de la cintura era mayor si se combina el orlistato junto con el resveratrol.

Tabla 2. Calidad e índice de impacto de los artículos ⁽¹¹⁻⁴⁷⁾.

Primer autor, año	Revista	Índice de impacto	Cuartil	Fármaco/s	Tiempo de tratamiento
Astrup, 2012	Int J Obes	5,221	C1	liraglutida	20 semanas + 2 años
Apovian, 2013	Obesity	4,389	C1	naltrexona-bupropión	56 semanas
Kolotkin, 2015	Clin Obes	0,59	C3	naltrexona-bupropión	56 semanas
Pi-Sunyer, 2015	New Engl J Med	59,558	C1	liraglutida	56 semanas
Blackman, 2016	Int J Obes	5,487	C1	liraglutida	32 semanas
Arzola-Paniagua, 2016	Obesity	3,873	C1	orlistato + resveratrol	6 meses
Fujioka, 2016	Int J Obes	5,487	C1	naltrexona-bupropión	56 semanas
Halseth, 2017	Obesity	4,043	C1	naltrexona-bupropión	78 semanas
Le Roux, 2017	Lancet	53,254	C1	liraglutida	3 años
Halawi, 2017	Lancet Gastroenterol Hepatol	18,486	C1	liraglutida	16 semanas
Blundell, 2017	Diabetes obes metab	5,980	C1	semaglutida	12 semanas
Hollander, 2017	Diabetes Care	13,397	C1	canagliflozin + fentermina	26 semanas
O'Neil, 2018	Lancet	59,102	C1	liraglutida/semaglutida	52 semanas
Chao, 2018	Clin Obes	0,59	C3	lorcaserina	38 semanas
Rebello, 2018	Obesity	3,969	C1	lorcaserina + fentermina	12 semanas
Kolotkin, 2018	Clin Obes	0,59	C3	liraglutida	160 semanas
Ivanovich, 2018	Obes Facts	2,653	C3	sibutramina	1 año
Shirai, 2019	Adv Ther	3,871	C2	orlistato	24 semanas
Greenway, 2019	Obesity	5,002	C2	gelesis100	24 semanas
Wadden, 2019	Obesity	3,742	C2	liraglutida	1 año
Farr, 2019	Diabetes obes metab	5,9	C1	liraglutida	15 semanas
Tuccinardi, 2019	Diabetes obes metab	5,9	C1	lorcaserina	24 semanas
Pratley, 2019	Diabetes obes metab	5,9	C1	efpeglenatida	20 semanas
Garvey, 2020	Diabetes Care	19,112	C1	liraglutida	56 semanas
Wadden, 2020	Obesity	5,002	C2	liraglutida	56 semanas
Kadouh, 2020	J Clin Endocrinol Metab	5,958	C1	liraglutida	16 semanas
Heymsfield, 2020	Obesity	5,002	C2	ertugliflozina	26 semanas
Ghanim, 2020	Diabetes obes metab	6,577	C1	liraglutida	26 meses
Friedrichsen, 2021	Diabetes obes metab	6,577	C1	semaglutida	20 semanas
Wilding, 2021	New Engl J Med	91,253	C1	semaglutida	68 semanas
Wang, 2021	J Clin Endocrinol Metab	5,958	C1	orlistato	4-12 semanas
Asano, 2021	Diabetes obes metab	6,577	C1	cotadutida	6 semanas
Heymsfield, 2021	JAMA Netw Open	8,485	C1	bimagrumab	48 semanas
Rubino, 2021	JAMA	8,495	C1	semaglutida	68 semanas
Lundgren, 2021	New Engl J Med	91,253	C1	liraglutida	1 año y 2 meses
Davies, 2021	Lancet	79,523	C1	semaglutida	68 semanas
Wadden, 2021	JAMA	56,274	C1	semaglutida	68 semanas

Tabla 3. Análisis de los parámetros antropométricos (peso, IMC, circunferencia de la cintura y relación cintura-cadera) en los artículos revisados ⁽¹¹⁻⁴⁷⁾.

Primer autor, año	Fármaco	Sexo	Edad	Peso (kg)		IMC (kg/m ²)		Circunferencia de la cintura (cm)		Relación cintura-cadera		
				C	I	C	I	C	I	C	I	
Astrup, 2012	LIRA	H/M	>18	-2	LIRA 1,2 mg: -3,8	N/A	N/A	-3	LIRA 1,2 mg: -4,5	N/A	N/A	
					LIRA 1,8 mg: -5,4				LIRA 1,8 mg: -5,2			
					LIRA 2,4 mg: -6,1				LIRA 2,4 mg: -6,5			
					LIRA 3,0 mg: -7,8				LIRA 3,0 mg: -7,8			
Apovian, 2013	NAL-BUP	H/M	18-65	S28: -1,9	S28: -6,5	N/A	N/A	S28: -2,7	S28: -6,2	N/A	N/A	
				S56: -1,2	S56: -6,4			S56: -2,1	S56: -6,7			
Kolotkin, 2015	NAL-BUP	H/M	18-72	-2,3	-7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Pi-Sunyer, 2015	LIRA	H/M	>18	-2,6	-8	-1	-3	-3,9	-8,2	N/A	N/A	
Blackman, 2016	LIRA	H/M	18-64	-1,8	-6,8	-0,6	-2,2	-3,1	-6,4	N/A	N/A	
Arzola-Paniagua, 2016	O-R	H/M	20-60	-2,46	O: -4,86	-0,92	O: -1,91	-2,07	O: -3,10	N/A	N/A	
					O-R: -5,65		O-R: -2,37		O-R: -4,78			
					R: -3,83		R: -1,43		R: -4,24			
Fujioka, 2016	NAL-BUP	H/M	18-65	-2,3	-7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Halseth, 2017	NAL-BUP	H/M	18-60	-0,9	-9,5	N/A	N/A	-1,6	-7	N/A	N/A	
Le Roux, 2017	LIRA	H/M	>18	-1,9	-6,1	-0,7	-2,4	-3,4	-6,9	N/A	N/A	
Halawi, 2017	LIRA	H/M	18-65	-0,6	-3,7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	NA	
Blundell, 2017	SEM	H/M	>18	1	-5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Hollander, 2017	CANA + FEN	H/M	18-65	-0,6	CANA: -1,9	-0,2	CANA: -0,7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
					FEN: -4,1		FEN: -1,5					
					CANA/FEN: -7,3		CANA/FEN: -2,6					
O'Neil, 2018	LIRA/ SEM	H/M	>18	-2,48	SEM 0,05: -6,66	-0,88	SEM 0,05: -2,37	-3,47	SEM 0,05: -6,11	-0,01	SEM 0,05: -0,01	
					SEM 0,1: -9,34		SEM 0,1: -3,36		SEM 0,1: -8,75		SEM 0,1: -0,02	
					SEM 0,2: -12,3		SEM 0,2: -4,38		SEM 0,2: -11,02		SEM 0,2: -0,02	
					SEM 0,3: -12,45		SEM 0,3: -4,4		SEM 0,3: -10,91		SEM 0,3: -0,03	
					SEM 0,4: -15,15		SEM 0,4: -5,4		SEM 0,4: -12,31		SEM 0,4: -0,02	
					SEM 0,3 FE: -12,54		SEM 0,3 FE: -4,48		SEM 0,3 FE: -11,06		SEM 0,3 FE: -0,02	
					SEM 0,4 FE: -17,36		SEM 0,4 FE: -6,21		SEM 0,4 FE: -14,88		SEM 0,4 FE: -0,03	
					LIRA 3,0: -8,47		LIRA 3,0: -3,03		LIRA 3,0: -8,35		LIRA 3,0: -0,02	
Chao, 2018	LOR	H/M	21-65	N/A	-9,3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Rebello, 2018	LOR + FEN	H/M	18-60	N/A	LOR BID: -4 ± 3,8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
					LOR BID+FEN QD: -7±6							
					LOR BID + FEN BID: -8,9 ± 4,3							
Kolotkin, 2018	LIRA	H/M	18-75	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		

Tratamiento farmacológico para la obesidad

Ivanovich, 2018	SIBU	H/M	25-54	N/A	-12,93	N/A	-4,5	N/A	-16	N/A	N/A
Shirai, 2019	O	H/M	>18	-1,22	-2,79	-1,22	-2,8	-1,55	-2,51	N/A	N/A
Greenway, 2019	gelesis100	H/M	22-65	-4,4	-6,1	-1,5	-2,1	-5	-6,7	N/A	N/A
Wadden, 2019	LIRA	H/M	21-70	N/A	TCI-sol: -6,6 ±1,3	N/A	TCI-sol: -2,3 ± 0,5	N/A	TCI-sol: -6,5 ± 1,3	N/A	N/A
					TCI+LIRA: -12,2 ±1,3		TCI+LIRA: -4,3 ± 0,5		TCI+LIRA: -11,1 ± 1,3		
					TCI+LIRA+DL: -13,3 ±1,3		TCI+LIRA+DL: -4,6 ± 0,5		TCI+LIRA+DL: -12,6 ± 1,3		
Farr, 2019	LIRA	H/M	55±2	0,6	-4,84	0,27	-1,72	1,03	-2,84	0,03	-0,01
Tuccinardi, 2019	LOR	H/M	49,4±3	-1	-8,2	-0,42	-2,2	-1,3	-3,7	0,01	0
Pratley, 2019	EPF	H/M	18-65	-0,1	EFP 4mg 1/se: -6,6	0	EFP 4mg 1/se: -2,4	-0,9	EFP 4mg 1/se: -5,2	N/A	N/A
					EFP 6mg 1/se: -7,3		EFP 6mg 1/se: -2,6		EFP 6mg 1/se: -6,7		
					EFP 6mg 1/2se: -6,4		EFP 6mg 1/2se: -2,3		EFP 6mg 1/2se: -6,2		
					EFP 8mg 1/2se: -7,1		EFP 8mg 1/2se: -2,6		EFP 8mg 1/2se: -8,3		
Garvey, 2020	LIRA	H/M	>18	-1,5	-5,8	N/A	N/A	-2,6	-5,3	N/A	N/A
Wadden, 2020	LIRA	H/M	>18	-4	-7,4	N/A	N/A	-6,7	-9,4	N/A	N/A
Kadouh, 2020	LIRA	H/M	18-65	-1	-5,8	N/A	N/A	-2,6	-4,1	0	0
Heymsfield, 2020	ERTU	H/M	57±9,5	-1,2	ERTU 5mg: -3,1	-1,2	ERTU 5mg: -2,5	N/A	N/A	N/A	N/A
					ERTU 15mg: -3,2		ERTU 15mg: -2,4				
Ghanim, 2020	LIRA	H/M	18-75	0,4	-3,9	0,1	-1,5	N/A	N/A	N/A	N/A
Friedrichsen, 2021	SEM	H/M	18-65	-0,4	-10,4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Wilding, 2021	SEM	H/M	>18	-2,41	-14,85	-0,92	-5,54	-4,13	-13,54	N/A	N/A
Wang, 2021	O	D	>18	-1,5	-5,8	N/A	N/A	-2,6	-5,3	N/A	N/A
Asano, 2021	cotadutida	H/M	18-65	-0,8	-2,3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Heymsfield, 2021	bimagrumab	H/M	18-75	-0,79	-5,9	-0,28	-2,19	0,45	-9	0,01	-0,05
Lundgren, 2021	LIRA	H/M	18-65	6,1	EX: 2	N/A	N/A	4,4	EX: 0,5	0,01	EX: -0,005
					LIRA: -0,7				LIRA: -1,1		LIRA: 0,003
					EX+LIRA: -3,4				EX+LIRA: -3,9		EX+LIRA: -0,013
Rubino, 2021	SEM	H/M	>18	6,1	-7,1	2,2	-2,6	3,3	-6,4	N/A	N/A
Davies, 2021	SEM	H/M	>18	-3,7	SEM 2,4mg: -10,3	-1,3	SEM 2,4mg: -3,6	-4,5	SEM 2,4mg: -10,1	N/A	N/A
					SEM 1mg: -6,7		SEM 1mg: -2,4		SEM 1mg: -6,7		
Wadden, 2021	SEM	H/M	>18	-6,2	-16,8	-2,2	-6	-6,3	-14,6	N/A	N/A

C=control; I=intervención; NAL-BUP: naltrexona-bupirón; LIRA=liraglutida; SEM=semaglutida; CANA=canagliflozin; FEN=fentermina; LOR= lorcaserina; SIBU: sibutramina; O=orlistat; R=resveratrol; EFP=efpeglenatida; ERTU: ertugliflozina; FE=escalada de dosis rápida (2 semanales); TCI=terapia conductual intensiva; DL= dieta líquida; EX=ejercicio; S=seman; BID=dos veces al día; QD=1 vez al día; EFP=efpeglenatida; se=semana; N/A = no evaluable; H/M: hombres y mujeres

Por otra parte, en los artículos que utilizan la semaglutida (fármaco hipoglucemiante) se ha visto que el peso se reducía en 8,53 kg de media y 7 cm de la circunferencia de la cintura de diferencia con el grupo control. En el IMC existía una disminución de media de 3,24 kg/m² y en la relación cintura-cadera 0,01. Otro fármaco hipoglucemiante analizado fue el cangliflozin, que se ha observado respecto al control una reducción del peso de 3,83 kg y 1,4 kg/m² en el IMC y en el caso de la ertugliflozina se ha visto una disminución de 1,95 kg de peso y 1,25 kg/m² en el IMC. También existen otros fármacos como la combinación de canagliflozina y fentermina. La canagliflozina es un fármaco hipoglucemiante y aprobado por la EMA, pero la fentermina es un principio activo no comercializado. En el estudio de Hollander ⁽²²⁾ se ha visto que tanto la reducción de peso como el IMC es mucho mayor que si se administran estos dos fármacos por separado. Además, hay otros principios activos como la lorcaserina, la fentermina y la sibutramina que se han utilizado para la obesidad, pero actualmente no están comercializados por provocar efectos adversos cardiovasculares y síntomas depresivos. En el caso de la lorcaserina se ha visto que disminuye una media de 7,71 kg de peso, 3,24 kg/m² y 7 cm de la circunferencia de la cintura respecto al grupo control; y en el principio activo sibutramina se ha observado una disminución de 12,93 kg de peso, 4,5 kg/m² en el IMC y 16 cm de la circunferencia de la cintura en el grupo intervención en 1 año. En estos dos principios activos se ha obtenido una reducción significativa, pero como ya se ha comentado, no se pueden recomendar como tratamiento farmacológico para la patología estudiada por sus efectos secundarios graves.

Otros principios activos utilizados en estudios como el gelesis 100, la cotadutida y el

bimgrumab, en los que se ha observado que reducen el peso en 1,7 kg; 1,5 kg y 5,11 kg respectivamente y una disminución de la circunferencia de la cintura en 1,7 cm en el caso del gelesis 100 y 8,55 cm en el bimgrumab respecto al grupo control. Otro fármaco evaluado por Pratley ⁽³³⁾ fue la efpeglenatida, la cual ha resultado que su administración 1 vez cada dos semanas en una dosis de 8 mg produce una mayor reducción de peso y circunferencia de la cintura que en dosis inferiores, siendo de 6,75 kg de peso de promedio y 5,7 cm de la circunferencia de la cintura. Todos ellos aportan reducciones significativas en los parámetros evaluados siendo en un futuro un fármaco aprobado para el tratamiento de la obesidad puesto que actualmente están en proceso experimental menos el gelesis 100 que ya ha sido aprobado por la FDA.

En la tabla 4 se encuentran los resultados de los artículos de las variables metabólicas ⁽¹¹⁻⁴⁷⁾. En todos los estudios que se han evaluado los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), y se ha visto que el 100% de los principios activos producen una reducción de este parámetro metabólico. En cuanto a los parámetros del perfil lipídico, se puede ver que la mayoría de estudios observan que los principios activos evaluados producen una reducción de los niveles de estos parámetros. Sin embargo, existen estudios con resultados contradictorios, en los que se percibe un aumento de los niveles de los parámetros relacionados con el perfil lipídico. En cuanto a la presión arterial, tanto en la sistólica (PAS) como en la diastólica (PAD) se observa que la mayoría de estudios también apuntan a que se produce una reducción de los valores de la PAS y de la PAD, pero al igual que con los parámetros del perfil lipídico, en estos parámetros se encuentran contradicciones.

Tabla 4. Análisis de los parámetros metabólicos (hemoglobina glicosilada, el colesterol total, el HDL y LDL, los triglicéridos y la presión arterial sistólica y diastólica) en los artículos revisados ⁽¹¹⁻⁴⁷⁾.

Primer autor, año	Fármaco	HbA1c (%)		Col.Total (mmol/L)		HDL (mmol/L)		LDL (mmol/L)		TAG (mmol/L)		PAS (mm Hg)		PAD (mm Hg)	
		C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I
Astrup, 2012	LIRA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-1,6	1,2mg: -4,2	-0,2	1,2mg: -1,7
													1,8mg: -4		1,8mg: -1,2
													2,4mg: -7		2,4mg: -1,5
													3,0mg: -4,9		3,0mg: -2,8
Apovian, 2013	NAL-BUP	N/A	N/A	N/A	N/A	S28: -1,4	S28: 1,2	S28: 0	S28: -4,4	S28: -0,9	S28: -0,7	S28: -1,2	S28: -0,9	S28: -0,7	S28: 0,2
						S56: -0,9	S56: 3,6	S56: -2,1	S56: -6,2	S56: 0,6	S56: 0,3	S56: -0,5	S56: 0,6	S56: 0,3	S56: 0,4
Kolotkin, 2015	NAL-BUP	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Pi-Sunyer, 2015	LIRA	-0,06	-0,3	-1	-3,1	2,3	0,7	-1	3	-5,5	-13,3	-1,5	-4,2	-1,9	-2,6
Blackman, 2016	LIRA	-0,2	-0,4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,4	-3,7	-0,1	-1
Arzola-Paniagua, 2016	O + R	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-1,13	O: 0,06	N/A	N/A	N/A	N/A
											O+R: -8,85				
											R: 11,6				
Fujioka, 2016	NAL-BUP	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Halseth, 2017	NAL-BUP	N/A	N/A	N/A	N/A	0,1	4,1	-1,9	-2	2,8	-13,6	N/A	N/A	N/A	N/A
Le Roux, 2017	LIRA	-0,14	-0,35	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-0,5	-3,2	-1,9	-2,3
Halawi, 2017	LIRA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Blundell, 2017	SEM	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Hollander, 2017	CANA + FEN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-2,7	CANA: -3,1	-0,9	CANA: -1,5
													FEN: -1,4		FEN: 0,1
													CANA/FEN: -6,9		CANA/FEN: -2,5
O'Neil, 2018	LIRA/ SEM	-0,01	SEM 0,05: -0,13	0,97	SEM 0,05: 0,96	1	SEM 0,05: 0,99	0,97	SEM 0,05: 0,97	0,95	SEM 0,05: 0,89	-1,58	SEM 0,05: -4,46	-1,5	SEM 0,05: -2,55
			SEM 0,1: -0,21		SEM 0,1: 0,95		SEM 0,1: 1,02		SEM 0,1: 0,93		SEM 0,1: 0,88		SEM 0,1: -5,76		
			SEM 0,2: -0,28		SEM 0,2: 0,93		SEM 0,2: 1,02		SEM 0,2: 0,93		SEM 0,2: 0,81		SEM 0,2: -6,26		

Tratamiento farmacológico para la obesidad

			SEM 0,3: -0,23		SEM 0,3: 0,93		SEM 0,3: 1,02		SEM 0,3: 0,92		SEM 0,3: 0,85		SEM 0,3: 6,41		SEM 0,3: -2,85
			SEM 0,4: -0,29		SEM 0,4: 0,93		SEM 0,4: 1		SEM 0,4: 0,93		SEM 0,4: 0,8		SEM 0,4: 5,81		SEM 0,4: -3,61
			SEM 0,3FE: - 0,25		SEM 0,3FE: 0,93		SEM 0,3FE: 1		SEM 0,3FE: 0,92		SEM 0,3FE: 0,87		SEM 0,3FE: - 6,07		SEM 0,3FE: - 2,2
			SEM 0,4FE: - 0,34		SEM 0,4FE: 0,92		SEM 0,4FE: 1,01		SEM 0,4FE: 0,91		SEM 0,4FE: 0,8		SEM 0,4FE:- 10,26		SEM 0,4FE: - 5,52
			LIRA: - 0,21		LIRA: 0,96		LIRA: 1		LIRA: 0,95		LIRA: 0,9		LIRA: - 5,45		LIRA: - 2,7
Chao, 2018	LOR	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rebello, 2018	LOR + FEN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Kolotkin, 2018	LIRA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ivanovich, 2018	SIBU	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3m: -1,1 6m: -1,9 12m: -2,4	N/A	3m: -1 6m: -1,7 12m: -2,1
Shirai 2019	O	N/A	N/A	5,1	-4,5	4,9	3,4	2	-6	-2,5	4,6	N/A	N/A	N/A	N/A
Greenway, 2019	gelesis100	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-5,9	-11,2	N/A	N/A	-9,2	-9,3	-4,7	-7,5
Wadden, 2019	LIRA	N/A	TCI: -0,3 TCI+LIRA : -0,5 TCI+LIRA +DL: - 0,6	N/A	TCI: -7 TCI+LIRA: -9,7 TCI+LIRA +DL: - 10	N/A	TCI: -1,3 TCI+LIRA: 3 TCI+LIRA+ DL: 2	N/A	TCI: -3,3 TCI+LIRA: - 9,6 TCI+LIRA+ DL: -9,4	N/A	TCI: -16,3 TCI+LIRA: - 21,3 TCI+LIRA+D L: -14,4	N/A	TCI: -14,1 TCI+LIRA: - 13,3 TCI+LIRA+DL:- 15,3	N/A	TCI: -3 TCI+LIRA: -2,9 TCI+LIRA+ DL:-3,5
Farr, 2021	LIRA	N/A	N/A	1,01	-14,17	-1,25	-3,35	-0,39	-9,84	12,62	-4,69	-2,1	-5,91	-3,7	-3,33
Tuccinardi, 2019	LORC	-0,04	0,1	4,6	-2,6	1,09	9,23	4	-7,51	-20,11	-21,27	-0,9	1,6	-0,11	2,4
Pratley, 2019	EFP	0,5	EFP 4mg/s: - 2,6 EFP 6mg/s: - 3,2 EFP 6mg/2s: -3,2	0,11	EFP 4mg/s: -0,23 EFP 6mg/s: -0,32 EFP 6mg/2s: -0,27	0,01	EFP 4mg/s: -0,05 EFP 6mg/s: -0,06 EFP 6mg/2s: 0,06	0,26	EFP 4mg/s: 0 EFP 6mg/s: - 0,1 EFP 6mg/2s: 0,01	0,01	EFP 4mg/s: -0,17 EFP 6mg/s: -0,17 EFP 6mg/2s: - 0,23	N/A	N/A	N/A	N/A

Tratamiento farmacológico para la obesidad

			EFP 8mg/s: -3,3		EFP 8mg/s: -0,23		EFP 8mg/s: -0,08		EFP 8mg/s: 0		EFP 8mg/s: -0,16				
Garvey,2020	LIRA	-0,6	-1,1	1,01	0,97	1,02	1,04	1,01	0,97	0,94	0,88	-1,6	-5,6	-0,9	-2,3
Wadden, 2020	LIRA	-0,06	-0,16	0,06	-0,04	0,03	0,05	0,04	-0,04	-0,05	-0,17	-0,6	-2,8	-1	-0,8
Kadouh, 2020	LIRA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Heymsfield, 2020	ERTU	0,1	-0,8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-0,8	-4,6	N/A	N/A
Ghanim, 2020	LIRA	-0,12	-1,5	-0,12	-0,12	0,02	-0,04	-0,1	-0,11	-0,03	0	-1,8	-5,8	-1,7	-2
Friedrichsen, 2021	SEM	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Wilding, 2021	SEM	-0,15	-0,45	1	0,97	1,01	1,05	1,01	0,97	0,93	0,78	N/A	N/A	-2,98	-0,42
Wang, 2021	O	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-5,9	-11,2	N/A	N/A	-9,2	-9,3	-4,7	-7,5
Asano, 2021	cotadutida	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Heymsfield, 2021	bimagrumab	0,04	-0,76	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rubino, 2021	SEM	0,1	-0,1	0,29	0,13	0,47	0,47	0,21	0,025	0,17	-0,07	4,4	0,5	2,2	0,3
Lundgren, 2021	LIRA	0,8	EX: 0,6	0,5	EX: 0,7	0,2	EX: 0,3	0,3	EX: 0,4	0	EX: 0,1	4,4	EX: 3,5	2,8	EX: 0,7
			LIRA: -1,4		LIRA: 0,4		LIRA: 0,2		LIRA: 0,2		LIRA: 0		LIRA: -1,1		LIRA: 0,2
			EX+LIRA: -0,9		EX+LIRA: 0,6		EX+LIRA: 0,3		EX+LIRA: 0,3		EX+LIRA: 0,1		EX+LIRA: -0,1		EX+LIRA: -0,4
Davies, 2021	SEM	-0,3	1mg: -1,5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1mg: -3	-1	1mg: -1
			2,4mg: -1,7										2,4mg: -4		2,4mg: -2
Wadden, 2021	SEM	-0,27	-0,51	2,1	-3,8	5	6,5	2,6	-4,7	-6,5	-22,5	-1,6	-5,6	-0,8	-3

C=control; I=intervención; Col=colesterol; NAL-BUP: naltrexona-bupirón; LIRA=liraglutida; SEM=semaglutida; CANA=canagliflozin; FEN=fentermina; LOR= lorcaserina; SIBU: sibutramina; ; O=orlistat; R=resveratrol; EFP=efpeglenatida; ERTU: ertugliflozina; FE=escalada de dosis rápida (2 semanales); TCI=terapia conductual intensiva; DL= dieta líquida; EX=ejercicio; S=semana; BID=dos veces al día; QD=1 vez al día; N/A= no evaluable.

De los 39 artículos seleccionados para esta revisión, 11 artículos han seleccionado variables referentes a la calidad de vida, que representa un 28,2%. Entre estas variables se encuentran el ejercicio físico, el vaciado gástrico, la sensación de hambre, el deseo de comer alimentos, la saciedad, la sensación de plenitud, la ingesta energética, el picar y el síndrome de hartazgo. Se ha observado que el nivel de calidad de vida puede influir directamente sobre la toma de fármacos, mientras que la restricción económica y la falta de recursos puede causar que no se pueda acceder a los fármacos y producir limitaciones de la salud. Pero también se relaciona con otros factores propios de las personas, como el estado de ánimo, la falta de motivación, la ausencia de autocontrol y el pensamiento y estado de ánimo negativos, estos factores pueden influir en la adherencia al tratamiento de la obesidad. Lo observado es que aquellas personas que se encuentran en un buen ambiente, puede ser un factor determinante para la adherencia al tratamiento, asegurando la eficacia y el éxito del tratamiento.

Como puede verse en la tabla 5, los efectos adversos más comunes producidos por el tratamiento con fármacos contra la obesidad son problemas gastrointestinales no graves.

Discusión

En relación a las variables antropométricas, la combinación naltrexona-bupropión es el principio activo comercializado con mayor reducción de peso a largo plazo, seguidamente de la liraglutida 3,0 mg junto con sesiones de terapia conductual intensiva (TCI) y sustitución de una comida

por una dieta líquida, y por último el orlistato en combinación con resveratrol. En el caso del IMC, hay una disminución mayor en la liraglutida seguidamente del orlistato, puesto que no hay resultados en la naltrexona-bupropión. En referencia a la circunferencia de la cintura, el principio activo naltrexona-bupropión produce una reducción mayor respecto a los otros dos. Al no haber suficientes datos sobre la relación cintura cadera, no se puede extraer una conclusión.

Por otra parte, se encuentran los principios activos hipoglucemiantes comercializados que se podrían utilizar contra la obesidad como es el caso de la semaglutida, que produce una mayor reducción del peso y el IMC de media respecto a la ertugliflozina y la canagliflozina. En este último es en el que existe una mayor disminución en la relación cintura-cadera, y una pérdida de más de 1 cm que en la semaglutida. En el ertugliflozina se han obtenido resultados bastante inferiores en estos parámetros respecto a los otros dos principios activos.

En el caso de los fármacos que ya no están comercializados como la lorcaserina y la sibutramina, se ha observado que esta última es la que produce una mayor reducción de peso, IMC y circunferencia de la cintura. Además, los parámetros se reducen hasta 1 año después de la intervención.

De los fármacos nuevos o en investigación, la efpeglenatida produce una mayor disminución de peso, seguidamente del bimagrumab, el gelesis 100 y la cotadutida. Pero en la circunferencia de la cintura es el bimagrumab que reduce más centímetros.

Tabla 5. Efectos adversos producidos por los fármacos que han utilizado los diferentes autores de los artículos revisados para el tratamiento de la obesidad ⁽¹¹⁻⁴⁷⁾.

Primer autor, año	Fármaco	Efectos adversos
Astrup, 2012	liraglutida	Restreñimiento, diarrea, náuseas, dispepsia, vómitos
Apovian, 2013	naltrexona-bupropión	Náuseas, estreñimiento, nasofaringitis, dolor de cabeza, insomnio, xerostomía, infecciones del tracto respiratorio, vómitos
Kolotkin, 2015	naltrexona-bupropió	Náuseas, restregamiento, dolor de cabeza, vómitos
Pi-Sunyer, 2015	liraglutida	Náuseas, diarrea, vómitos, constipado, dispepsia, dolor abdominal, nasofaringitis, dolor de cabeza
Blackman, 2016	liraglutida	Náuseas, diarrea, restregamiento, infecciones del tracto respiratorio superior, dispepsia, vómitos, nasofaringitis, dolor de cabeza, hematomas en el lugar de la inyección
Arzola-Paniagua, 2016	orlistato + resveratrol	Dolor abdominal, esteatorrea, diarrea, náuseas
Fujioka, 2016	naltrexona-bupropión	Náuseas, restregamiento, dolor de cabeza, infecciones respiratorias, nasofaringitis...
Halseth, 2017	naltrexona-bupropión	Náuseas, dolor de cabeza, mareo, ansiedad, insomnio
Le Roux, 2017	liraglutida	No refiere
Halawi, 2017	liraglutida	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, reacción y dolor en el lugar de la inyección
Blundell, 2017	semaglutida	Problemas gastrointestinales
Hollander, 2017	canagliflozin + fentermina	Estreñimiento, náuseas, infecciones del tracto respiratorio superior...
O'Neil, 2018	liraglutida/semaglutida	Náuseas, diarrea, constipados, desórdenes gastrointestinales
Chao, 2018	lorcaserina	Dolor de cabeza, fatiga, constipado, xerostomía, infección de las vías respiratorias
Rebello, 2018	lorcaserina + fentermina	Dolor de cabeza, fatiga, insomnio, xerostomía
Kolotkin, 2018	liraglutida	No refiere
Ivanovich, 2018	sibutramina	Boca seca, cefalea, insomnio, aumento de la presión arterial, cambio humor, taquicardia
Shirai, 2019	orlistat	Problemas relacionados con la defecación, flatulencia
Greenway, 2019	gelesis100	Diarrea, distensión abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia
Wadden, 2019	liraglutida	Náuseas, estreñimientos, infección vías respiratorias, gastroenteritis
Farr, 2019	liraglutida	Náuseas
Tuccinardi, 2019	lorcaserina	Dolor de cabeza, mareos, diarrea, infección respiratoria
Pratley, 2019	efpeglenatida	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, reacción lugar inyección, estreñimiento
Garvey, 2020	liraglutida	Náuseas, nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior
Wadden, 2020	liraglutida	Náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, vómitos
Kadouh, 2020	liraglutida	No
Heymsfield, 2020	ertugliflozina	Infección genital. hipoglucemia sintomática...
Ghanim, 2020	liraglutida	Problemas gastrointestinales
Friedrichsen, 2021	semaglutida	Disminución de la gana, efectos adversos gastrointestinales, náuseas, diarrea
Wilding, 2021	semaglutida	No refiere
Wang, 2021	orlistato	No refiere
Asano, 2021	cotadutida	Desórdenes gastrointestinales, náuseas, vómitos, trastornos del sistema nervioso
Heymsfield, 2021	bimagrumab	Diarrea. espasmos musculares, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la lipasa, náuseas, hipertensión
Rubino, 2021	semaglutida	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dispepsia, disminución apetito...
Lundgren, 2021	liraglutida	Náuseas, dolor abdominal, infección vías respiratorias superiores, disminución, dolor cabeza...
Davies, 2021	semaglutida	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento
Wadden, 2021	semaglutida	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento

En cuanto los parámetros metabólicos, la naltrexona-bupropión es el fármaco que tiene mayor eficacia, puesto que produce un aumento de los niveles del colesterol HDL, una reducción de los niveles de colesterol LDL, de los triglicéridos y de la presión arterial sistólica, hasta un tiempo de 28 semanas. El orlistato también que es un principio activo eficaz a nivel metabólico, puesto que aumenta los niveles de colesterol HDL y disminuye los niveles de colesterol total, de LDL y la presión arterial sistólica y diastólica. No obstante, este principio activo produce un aumento de los niveles de triglicéridos. Por último, la liraglutida también es eficaz a nivel metabólico, aunque existen contradicciones en la bibliografía. Se encuentran evidencias que la liraglutida produce una reducción de los niveles de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de los valores de la PAS y PAD, también en combinación con ejercicio físico, terapia conductual intensiva (TCI) y el seguimiento de una dieta líquida. Cuando la liraglutida se combina con una dieta líquida y TCI, produce un aumento de los niveles de colesterol HDL y reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos; además, también reduce los niveles de presión arterial sistólica y diastólica. No obstante, el efecto de la liraglutida de forma individual muestra resultados contradictorios.

El hipoglucemiante semaglutida es un principio activo muy efectivo en relación a nivel metabólico puesto que reduce los niveles de la hemoglobina glicosilada, de PAS y PAD, aumenta los niveles de colesterol HDL y también los de colesterol total, pero faltan más evidencias en cuanto a efectos sobre los triglicéridos y los niveles de colesterol LDL, ya que se producen contradicciones sobre el efecto real. En

cuanto a la canaglifozina, sólo se ha observado que es eficaz en cuanto a la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, efecto que se ve aumentado si se combina con la fentermina. Existe otro hipoglucemiante que es la ertuglifozina que ha demostrado su eficacia, pero sólo en que reduce los niveles de hemoglobina glicosilada y los niveles de la presión arterial sistólica.

Se incluyen en esta revisión la lorcaserina, fentermina y sibutramina, que son fármacos que actualmente no están comercializados. La lorcaserina produce una disminución de los niveles de colesterol total, del colesterol LDL y los niveles de triglicéridos y un aumento de los niveles de colesterol HDL, pero se ha visto que aumenta el riesgo cardiovascular ya que aumenta los niveles de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica y además produce un aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada. La sibutramina, reduce los niveles de PAS y PAD, pero no se tiene suficiente información para concluir si mejora los parámetros relacionados con el perfil lipídico y con la hemoglobina glicosilada. Finalmente, solamente hay evidencias de que la fentermina reduce la PAS de forma individual, ya que los demás efectos sólo se han observado cuando se combina con la canaglifozina, por lo que no se puede concluir su eficacia respecto a la hemoglobina glicosilada y al perfil lipídico.

En esta revisión también se han incluido nuevos fármacos: gelesis 100, bimagramab y cotadutida. Se puede establecer que el gelesis 100 produce una reducción de los niveles de colesterol LDL y de los niveles de la presión arterial sistólica y diastólica. El bimagramab produce una reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada y de la cotadutida no se ha observado ningún beneficio a nivel metabólico.

En cuanto a calidad de vida, la liraglutida produce un retraso del vaciado gástrico, del hambre, del deseo de comer alimentos dulces, salados y grasientos, también produce un aumento de la sensación de saciedad y de la sensación de plenitud. La semaglutida produce una disminución de la ingesta energética, del apetito, del deseo de comer alimentos dulces, salados y grasos, del picoteo y atracones y un aumento de la sensación de plenitud y de la saciedad. Finalmente, solo se han visto efectos positivos en la calidad de vida con la lorcaserina si se combina con la fentermina.

Por último, se puede afirmar que los efectos adversos de los principios activos de los fármacos comercializados contra la obesidad incluyen problemas gastrointestinales no graves como náuseas, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal. En cuanto a otros fármacos, la ertugliflozina se ha relacionado con infecciones genitales e hipoglucemia sintomática, la lorcaserina con fatiga, xerostomía e infecciones respiratorias, la sibutramina con un aumento de la presión arterial y taquicardias provocando un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, como se ha comentado anteriormente, la EMA retiró la lorcaserina por un aumento del riesgo de valvulopatías, síndrome serotoninérgico o síntomas depresivos y en el estudio CAMELLIA-TIMI 61 se observó que también aumentaba el riesgo de cáncer. Por tanto, aunque puedan tener mejoras tanto en las variables antropométricas como en las metabólicas, no se pueden utilizar contra la obesidad por sus efectos secundarios graves. En referencia a los nuevos fármacos, el gelesis 100 es el que causa efectos secundarios menos graves puesto que la mayoría son problemas gastrointestinales. Los demás pueden provocar otros efectos más graves

como hipertensión, espasmos musculares y aumento de la lipasa en caso de bimagrumab o trastornos en el sistema nervioso en el caso de la cotadutida.

Así, según las evidencias científicas, el fármaco más adecuado por el tratamiento de la obesidad sería la naltrexona-bupropión puesto que sus efectos son mayores tanto en las variables antropométricas como las metabólicas. En segunda opción iría el orlistato y por último la liraglutida puesto que hay controversia en los parámetros metabólicos, sobre todo sobre el perfil lipídico. Por otra parte, el primer fármaco hipoglucemiante adecuado para el tratamiento de la obesidad es la semaglutida ya que existe una reducción generalizada en todos los parámetros antropométricos y metabólicos, seguidamente de la ertugliflozina y la canagliflozina. En estos últimos tampoco existe mucha evidencia, por tanto, no sería recomendable su uso.

De los nuevos fármacos, el gelesis 100 habría apuntado ser un buen fármaco contra la obesidad, puesto que mejora todos los parámetros estudiados, pero esta reducción tampoco ha sido mayor que en los fármacos ya comercializados. Además, es altamente seguro y tolerable.

Conclusiones

En conclusión, la semaglutida es el principio activo que reduce en mayor medida los parámetros antropométricos y metabólicos relacionados con la obesidad, seguidamente de la naltrexona-bupropión. Además, no provocan graves efectos adversos.

Respecto a los actuales principios activos que se comercializan para el tratamiento de la obesidad, los artículos existentes confirman que siguen siendo eficaces para

el tratamiento de la patología tanto a nivel antropométrico como a nivel metabólico.

Se ha visto que existen nuevas moléculas alternativas para el tratamiento de la obesidad, pero actualmente falta más evidencia por confirmar su eficacia sobre los parámetros influyentes en la obesidad y también por confirmar su tolerancia y su seguridad.

Referencias

1. who.int [homepage a Internet] Ginebra WHO: World Health Organization, 2021 [citado 6 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep.* 2020; 9(2):109-120. doi: 10.1007/s13679-020-00375-0. PMID: 32301039.
3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep.* 2015; 4(3):363-370. doi: 10.1007/s13679-015-0169-4. PMID: 26627494.
4. sanidad.gob.es [homepage en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2020 [citado 22 enero 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf
5. oecd.org [homepage a Internet]. Paris. OECD: obesity update 2017. [citado 22 enero 2022]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/contenido/images/Obesity-Update-2017.pdf>
6. clinicbarcelona.org [homepage en Internet]. Barcelona: Hospital Clinic de Barcelona. [publicado agosto 2018, actualizado enero 2022]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/obesidad/tratamiento>
7. Rubio Herrera MA, Fernández-García JM, Corio Andújar R, Santos Altozano C, Urieta Carpi JJ. Tratamiento farmacológico de la obesidad para médicos de Atención Primaria [Pharmacological treatment of obesity for Primary Care physicians]. *Semergen.* 2019; 45(8):559-565. Spanish. doi: 10.1016/j.semereg.2019.04.005. PMID: 31350172.
8. medline.gov [homepage a Internet]. Maryland. NIH: National Institutes of Health 2016. [citado 6 mayo 2022.]Disponible a: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601244-es.html>
9. vademecum.es [homepage en Internet] Madrid, Vademecum.es: Su fuente de conocimiento farmacológico [publicado junio 2019, citado 10 mayo 2022] Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-bupropion+y+naltrexona-a08aa62>
10. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020; 13(1):53-64. doi: 10.1080/17512433.2020.1698291. PMID: 31770497.
11. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al.; NN8022-1807 Investigators. 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):843-854. doi: 10.1038/ijo.2011.158. PMID: 21844879.
12. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al.; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21(5):935-43. doi: 10.1002/oby.20309. PMID: 23408728.
13. Kolotkin RL, Chen S, Klassen P, Gilder K, Greenway FL. Patient-reported quality of life in a randomized placebo-controlled trial of naltrexone/bupropion for obesity. *Clin Obes.* 2015; 5(5):237-244. doi: 10.1111/cob.12108. PMID: 26222044.
14. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 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. PMID: 26132939.

15. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40(8):1310-1319. doi: 10.1038/ijo.2016.52. PMID: 27005405.

16. Arzola-Paniagua MA, García-Salgado López ER, Calvo-Vargas CG, Guevara-Cruz M. Efficacy of an orlistat-resveratrol combination for weight loss in subjects with obesity: A randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24(7):1454-1463. doi: 10.1002/oby.21523. PMID: 27221771.

17. Fujioka K, Plodkowski R, O'Neil PM, Gilder K, Walsh B, Greenway FL. The relationship between early weight loss and weight loss at 1 year with naltrexone ER/bupropion ER combination therapy. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40(9):1369-75. doi: 10.1038/ijo.2016.67. PMID: 27328752.

18. Halseth A, Shan K, Walsh B, Gilder K, Fujioka K. Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2017; 25(2):338-345. doi: 10.1002/oby.21726. PMID: 28026920.

19. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. ; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017; 389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7. PMID: 28237263.

20. Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, et al. Effects of liraglutide on weight, satiety, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(12):890-899. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30285-6. PMID: 28958851.

21. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(9):1242-1251. doi: 10.1111/dom.12932. PMID: 28266779.

22. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, Frustaci ME, Fung A, Verduyck F, et al. Coadministration of Canagliflozin and Phentermine for Weight Management in Overweight and Obese Individuals Without Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2017; 40(5):632-639. doi: 10.2337/dc16-2427. PMID: 28289041.

23. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. PMID: 30122305.

24. Chao AM, Wadden TA, Pearl RL, Alamuddin N, Leonard SM, Bakizada ZM, et al. A randomized controlled trial of lorcaserin and lifestyle counselling for weight loss maintenance: changes in emotion- and stress-related eating, food cravings and appetite. *Clin Obes.* 2018; 8(6):383-390. doi: 10.1111/cob.12279. PMID: 30222916.

25. Rebello CJ, Nikonova EV, Zhou S, Aronne LJ, Fujioka K, Garvey WT, et al. Effect of Lorcaserin Alone and in Combination with Phentermine on Food Cravings After 12-Week Treatment: A Randomized Substudy. *Obesity (Silver Spring).* 2018; 26(2):332-339. doi: 10.1002/oby.22094. PMID: 29363287.

26. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clin Obes.* 2018; 8(1):1-10. doi: 10.1111/cob.12226. PMID: 29045079.

27. Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Galieva MO. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA

- Primary Health Care Trial. *Obes Facts*. 2018; 11(4):335-343. doi: 10.1159/000488880. PMID: 30089303.
29. Shirai K, Fujita T, Tanaka M, Fujii Y, Shimomasuda M, Sakai S, Samukawa Y. Efficacy and Safety of Lipase Inhibitor Orlistat in Japanese with Excessive Visceral Fat Accumulation: 24-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Adv Ther*. 2019; 36(1):86-100. doi: 10.1007/s12325-018-0835-5. PMID: 30535651.
30. Greenway FL, Aronne LJ, Raben A, Astrup A, Apovian CM, Hill JO, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gelesis100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2019; 27(2):205-216. doi: 10.1002/oby.22347. PMID: 30421844.
31. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2019; 27(1):75-86. doi: 10.1002/oby.22359. PMID: 30421856.
32. Farr OM, Upadhyay J, Rutagengwa C, DiPrisco B, Ranta Z, Adra A, et al. Longer-term liraglutide administration at the highest dose approved for obesity increases reward-related orbitofrontal cortex activation in response to food cues: Implications for plateauing weight loss in response to anti-obesity therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(11):2459-2464. doi: 10.1111/dom.13827. PMID: 31282006.
33. Tuccinardi D, Farr OM, Upadhyay J, Oussaada SM, Mathew H, Paschou SA, et al. Lorcaserin treatment decreases body weight and reduces cardiometabolic risk factors in obese adults: A six-month, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(6):1487-1492. doi: 10.1111/dom.13655. PMID: 30724455.
34. Pratley RE, Kang J, Trautmann ME, Hompesch M, Han O, Stewart J, et al. Body weight management and safety with efpeglenatide in adults without diabetes: A phase II randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(11):2429-2439. doi: 10.1111/dom.13824. PMID: 31264757.
35. 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):1085-1093. doi: 10.2337/dc19-1745. PMID: 32139381.
36. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(3):529-536. doi: 10.1002/oby.22726. PMID: 32090517.
37. Kadouh H, Chedid V, Halawi H, Burton DD, Clark MM, Khemani D, et al. GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(5):1552-1563. doi: 10.1210/clinem/dgz140. PMID: 31665455.
38. Heymsfield SB, Raji A, Gallo S, Liu J, Pong A, Hannachi H, et al. Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Patients with Overweight and Obesity with Type 2 Diabetes Mellitus. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(4):724-732. doi: 10.1002/oby.22748. PMID: 32202075.
39. Ghanim H, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Hejna J, Makdissi A, et al. Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(10):1742-1752. doi: 10.1111/dom.14090. PMID: 32424935.
40. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(3):754-762. doi: 10.1111/dom.14280. PMID: 33269530.
41. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J*

Med. 2021; 384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. PMID: 33567185.

42. Wang Z, Zhao J, Ma X, Sun Y, Hao G, Yang A, et al. Effect of Orlistat on Live Birth Rate in Overweight or Obese Women Undergoing IVF-ET: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(9):e3533-e3545. doi: 10.1210/clinem/dgab340. PMID: 33991186.

43. Asano M, Sekikawa A, Kim H, Gasser RA Jr, Robertson D, Petrone M, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of cotadutide, a glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor dual agonist, in phase 1 and 2 trials in overweight or obese participants of Asian descent with or without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(8):1859-1867. doi: 10.1111/dom.14412. PMID: 33908687.

44. Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R, Rooks DS, Laurent D, Petricoul O, et al. Effect of Bimagrumab vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(1):e2033457. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.33457. PMID: 33439265.

45. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4

Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728.

46. 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):1719-1730. doi: 10.1056/NEJMoa2028198. PMID: 33951361

47. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al.; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. PMID: 33667417.

48. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831. PMID: 3362547.

49. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057.

