

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LIRAGLUTIDA PARA MANEJO DE
SOBREPESO Y OBESIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-
ANÁLISIS EN RED.**

Dr. Ricardo Augusto Sandoval Vásquez

Dra. Dayana Carolina Suarez Carvajal

Dra. María Augusta Valdivieso Rolleri

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIDAD EN MEDICINA ESTÉTICA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y META-ANÁLISIS EN RED

Trabajo presentado como requisito parcial para optar por el título de: Especialista en
medicina estética

Dr. Ricardo Augusto Sandoval Vásquez

Dra. Dayana Carolina Suarez Carvajal

Dra. María Augusta Valdivieso Rolleri

Tutor metodológico: Dr. Daniel Buitrago

Tutor Temático: Dr. Julián Álvarez

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Queremos dar un agradecimiento profundo a nuestras familias a quienes dedicamos este trabajo, ya que ellos son el pilar fundamental de nuestra formación profesional, por darnos la confianza, consejos, oportunidades y recursos para lograrlo.

Gracias por creer en nuestras capacidades y brindarnos toda la comprensión y paciencia en todos los momentos difíciles vividos durante estos años.

CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	13
1.1	PROBLEMA DE ESTUDIO	13
1.2	JUSTIFICACIÓN	15
2	MARCO TEÓRICO	17
2.1	DEFINICIÓN	17
2.2	IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO.....	18
2.2.1	Factores de riesgo	19
2.3	CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA OBESIDAD.....	21
2.4	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	22
2.4.1	Regulación del circuito apetito-saciedad.....	22
2.4.2	Mediadores endocrinos de la regulación apetito-saciedad	23
2.4.3	Eje intestino-cerebro	24
2.4.4	Inflamación sistémica.....	25
2.4.5	Estrés oxidativo	26
2.4.6	Impronta metabólica	26
2.5	TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD	27
3.	OBJETIVOS	32
3.1	GENERAL	32
3.2	ESPECÍFICOS	32
4.	METODOLOGÍA	33
4.1.1	Tipos de estudios	33
4.1.2	Tipos de intervenciones y comparaciones.....	33
4.1.3	Tipos de pacientes	33
4.1.4	Desenlaces.....	33
4.2	CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	34

4.2.1 Bases de datos	34
4.2.2. Palabras clave y estrategias de búsqueda	34
4.2.3 Otras fuentes de búsqueda	36
4.3 CRITERIOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	36
4.3.1 Identificación y selección de los estudios.....	36
4.3.2 Comparaciones directas de estudios de liraglutida	36
4.3.3 Meta-análisis en red.....	38
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	39
4.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
5. RESULTADOS.....	41
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	42
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS	45
5.3 EVALUACIÓN DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO.....	45
5.3.1 Sesgo de publicación.....	45
5.3.2 Evaluación de calidad	46
5.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO.....	49
5.4.1 Comparación directa.....	49
5.4.2 Comparación indirecta	63
6. DISCUSIÓN	69
6.1 RACIONALIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA OBESIDAD.....	69
6.2 EFECTO DEL TRATAMIENTO	70
6.3 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	71
7. CONCLUSIONES	73
8. RECOMENDACIONES	74
9. BIBLIOGRAFÍA.....	75
10. ANEXOS.....	100
10.1 Anexo 1. Características de los estudios incluidos.	100

10.2	ANEXO 2. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	105
------	---	-----

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Elementos de la pregunta de investigación	15
Tabla 2. Prevalencia de la Obesidad en el mundo.....	18
Tabla 3. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de la obesidad en estudios cualitativos y cuantitativos.....	
Tabla 4. Genes relacionados con el desarrollo de la obesidad	20
Tabla 5. Características de la farmacoterapia de la obesidad	30
Tabla 6. Características de los estudios incluidos	42
Tabla 7. Estudios incluidos, otros tratamientos farmacológicos comparados contra placebo.	44
Tabla 8. Estudio excluido.	45
Tabla 9. Comparación de dosis de liraglutida, proporción de pacientes con pérdida del 5% o más del peso corporal respecto al basal, OR (IC95%)	52
Tabla 10. Liraglutida a diferentes dosis VS placebo en pacientes con diabetes	56
Tabla 11. Comparación de los distintos tratamientos en pacientes con sobrepeso y obesidad. Proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% o mas.	65
Tabla 12. Comparación de todas las reacciones adversas al tratamiento	67
Tabla 13. Reacciones adversas severas	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Definición de sobrepeso y obesidad en adultos según el índice de masa corporal	17
Figura 2. Periodos críticos de la impronta metabólica.	27
Figura 3. Tratamiento de la obesidad.	28
Figura 4. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.	41
Figura 5. Gráfica de embudo, estudios de liraglutida.....	46
Figura 6. Fuentes de sesgo en los estudios incluidos.	46
Figura 7. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	47
Figura 8. Promedio de peso perdido durante el tratamiento, liraglutida contra placebo.	50
Figura 9. Promedio de peso perdido, liraglutida contra dieta.....	51
Figura 10. Proporción de pacientes con pérdida de peso del cinco por ciento o más, comparación de liraglutida y placebo.....	51
Figura 11. Pérdida de peso del 5% o más del peso basal. Liraglutida VS Orlistat.	53
Figura 12. Proporción de pacientes que logran la pérdida del 10% o más del peso. Liraglutida vs Orlistat.	54
Figura 13. Proporción de pacientes con pérdida de peso del 10% o más, comparación de liraglutida y placebo	55
Figura 14. Promedio de peso perdido, liraglutida contra placebo (con y sin comorbilidades).	59
Figura 15. Liraglutida contra placebo, proporción de pacientes con pérdida del 5% del peso (con y sin comorbilidades).	59
Figura 16. Proporción de pacientes que pierden el 10% o más del peso corporal, liraglutida contra placebo (con o sin comorbilidades).....	60
Figura 17. Cualquier reacción adversa, liraglutida contra placebo.	61
Figura 18. Reacciones adversas severas, liraglutida contra placebo.	62
Figura 19. Reacciones adversas, liraglutida vs. metformina.	62
Figura 20. Geometría de la red.	64
Figura 21. Porcentaje de pérdida de peso perdido vs peso basal durante las semanas de tratamiento.	66

Antecedentes

Liraglutida es un medicamento potencialmente útil en el tratamiento farmacológico de sobrepeso y obesidad, sin embargo, no ha sido evaluada de forma sistemática, ni su relación frente a otras terapias actualmente utilizadas; por lo que el objetivo de este estudio es valorar su eficacia comparada contra otros medicamentos, en la reducción de peso corporal.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis en red, para la búsqueda se utilizaron las bases de datos Medline, Embase y LiLaCS; se incluyeron ensayos clínicos controlados en inglés y español, concluyendo con un análisis cualitativo y cuantitativo de la información.

Resultados

Se incluyeron 20 estudios. De acuerdo al análisis de la comparación directa contra placebo, la liraglutida logró una pérdida de peso de hasta 5 kg en 6 meses (diferencia de promedios -5.28 [-5.49, -5.07]) y contra orlistat, [a1]demostró una mayor proporción de pacientes con pérdida del 5% o más del peso corporal (OR 4.02 [2.14, 7.52]). En la comparación indirecta, lorcaserina OR 3,77 (IC95% 3,17 ;4,44) y topiramato/fentermina OR 2,03 (IC95% 1,65; 2,55) mostraron una mayor proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% o más. Las reacciones adversas no severas fueron superiores con liraglutida en relación con el resto de terapias farmacológicas exceptuando naltrexona/bupropion.

Conclusión

La liraglutida es una opción farmacológica eficaz para el tratamiento de sobrepeso y obesidad. [a2]El análisis directo muestra superioridad frente

a placebo y orlistat. La comparación indirecta muestra que es inferior a topiramato/fentermina y lorcaserina pero superior a metformina, exenatide, bupropión y naltrexona/bupropion.

Palabras clave (MeSH): Obesidad, agentes antiobesidad, liraglutida, pérdida de peso, meta-análisis en red.

Background

Liraglutide is a drug that may be useful in the pharmacological treatment of overweight and obesity, however, its effectiveness has not been evaluated systematically or its relationship with other drugs, so the objective of this study is to evaluate its effectiveness in comparison with other currently available management therapies in body weight reduction.

Methodology

A systematic review and network meta-analysis were carried out. For the search, Medline, Embase and LiLaCS databases were used and controlled clinical trials published in English and Spanish were included, performing a qualitative and quantitative analysis of the information.

Results

Twenty studies were included. According to the analysis of the direct comparison against placebo, Liraglutide achieved a weight loss of up to 5 kg in 6 months (mean difference -5.28 [-5.49, -5.07]) and against Orlistat, showed a higher proportion of patients with loss of 5% or more of body weight (OR 4.02 [2.14, 7.52]). In the indirect comparison, Lorcaserin OR 3.77 (95% CI 3.17, 4.44) and Topiramate / Phentermine OR 2.03 (95% CI 1.65, 2.55) showed a higher proportion of patients with loss of weight of 5% or more. The proportion of non-severe adverse reactions was higher with Liraglutide compared to the rest of the pharmacological therapies except Naltrexone / Bupropion.

Conclusion

Liraglutide is an effective pharmacological option for the treatment of overweight/obesity. The direct analysis shows superiority against

placebo and Orlistat. Indirect comparison shows that it is inferior to Topiramate / Phentermine and Lorcaserin, and superior to Metformin, Exenatide, Bupropion and Naltrexone / Bupropion.

Keywords (MeSH): Obesity, anti-obesity agents, liraglutide, weight loss, meta-analysis in the network.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 PROBLEMA DE ESTUDIO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), obesidad y sobrepeso son definidos como una acumulación anormal y excesiva de grasa que puede afectar la salud (1). El Índice de masa Corporal (IMC), es un índice que relaciona el peso de la persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros, el IMC se utiliza para la clasificación del sobrepeso y la obesidad en adultos; de esta manera las personas con un IMC mayor o igual a 25 están en sobrepeso y las personas con un IMC mayor a 30 son obesas (2).

Actualmente la obesidad se ha convertido en un problema mundial ya que, según datos de la OMS, se ha duplicado desde 1980 (2). En 2014 la OMS estimó que 1.9 billones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales 600 millones eran obesos; lo que quiere decir que cerca del 39% de mayores de 18 años presentaban sobrepeso, y el 13% obesidad en el mundo (3).

Ogden et al. estudiaron la prevalencia de obesidad en población joven en Estados Unidos desde 2011-2014, reportando una prevalencia del 8.9% en pre-escolares (2-5 años), del 17.5% a escolares (6-11 años) y del 20.5% a adolescentes (12-19 años)(4,5), demostrando que este es un problema que se está extendiendo hasta poblaciones más jóvenes.

En Colombia, según la encuesta nacional de situación nutricional (ENSIN) de 2005 a 2010, se describió que uno de cada 6 niños y adolescentes presentaba sobrepeso u obesidad; y en población adulta uno de cada dos colombianos presentó exceso de peso, aumentando las cifras en cinco años en 5.3 puntos porcentuales, de 45.9% a 51.2% (6), y se espera siga en crecimiento.

Dada la alta prevalencia e incidencia de sobrepeso y obesidad tanto a nivel mundial como nacional y su efecto como factor de riesgo para desarrollar comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), enfermedad coronaria, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico, apnea obstructiva del sueño, cáncer (7) e incluso alteraciones psiquiátricas como depresión y ansiedad (8); se han

implementado múltiples estrategias de tratamiento que incluyen conjuntamente una alimentación saludable, incremento en la actividad física (9), y el desarrollo durante las últimas décadas de tratamientos coadyuvantes a los cambios en el estilo de vida, como fármacos cuyo mecanismo de acción actúa en la fisiopatología de esta enfermedad (10).

La Sociedad Europea de Endocrinología en su guía para el tratamiento farmacológico de obesidad recomienda que la dieta, el ejercicio y el cambio del comportamiento deben ser incluidos como opciones terapéuticas en todos los pacientes con IMC mayor o igual a 25 kg/m² y además de estas opciones de tratamiento, en pacientes con IMC mayor o igual a 27 kg/m² con alguna comorbilidad o mayor o igual a 30 kg/m² sin ninguna comorbilidad, se recomienda otras herramientas de manejo como la farmacoterapia (11). La mayoría de medicamentos indicados para el manejo del sobrepeso y la obesidad tienen como principal objetivo la regulación de las vías neuroendocrinas del control del apetito al estimular las neuronas de proopiomelanocortina en el núcleo arcuato del hipotálamo lo cual produce saciedad, dentro de estos se encuentran los análogos del GLP-1 (péptido similar al glucagón-1).

Uno de los análogos del GLP-1 aprobado por la FDA desde el año 2014 para el manejo de sobrepeso y obesidad en pacientes no diabéticos es liraglutida, este medicamento fue inicialmente aprobado en el 2010 como una de las líneas terapéuticas en el manejo de DM2 (12), puesto que tiene acción glucorregulatoria e insulínica, mecanismos que están directamente relacionados con hallazgos como el mejor control de: la hemoglobina glicosilada, la glicemia elevada en ayunas, la tensión arterial sistólica y la dislipidemia (13,14), tras lo cual se encontró su efecto beneficioso para la pérdida de peso.

Aunque internacionalmente se ha comprobado la efectividad y seguridad del medicamento para reducción de peso, en Colombia por parte del INVIMA la liraglutida, bajo su nombre comercial de Victoza, únicamente está indicada para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 ya sea en monoterapia, junto con dieta y ejercicio, o en combinación con otros hipoglucémicos (15). Dado que es un medicamento efectivo en el tratamiento de exceso de peso, tanto en pacientes con IMC superior a 27 kg/m² como superior a 30 kg/m², que presenta pocos efectos secundarios a nivel gastrointestinal y que en Colombia no ha sido aprobada su indicación por parte del INVIMA como farmacoterapia en sobrepeso y obesidad, el principal objetivo de esta revisión sistemática es documentar la eficacia y seguridad

descrita en la literatura de la liraglutida con ésta indicación, para sustentar su uso y ser la base de futuros estudios clínicos nacionales que respalden su utilización en este tipo de pacientes.

Se trata de un problema de investigación complejo en el cual interactúan los siguientes elementos:

Tabla 1. Elementos de la pregunta de investigación

Población	Personas con sobrepeso y obesidad
Intervención	Liraglutida
Comparadores	Orlistat, Exenatida, Lorcaserin, Bupropion, Topiramato/Fentermina, Metformina, Bupropión/Naltrexona, placebo
Resultados	Peso corporal

Fuente: Elaboración propia

Con base en esta información se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia de la liraglutida comparada con otros medicamentos, en la reducción del peso corporal en personas adultas con sobrepeso u obesidad?

1.2 JUSTIFICACIÓN

La obesidad en la actualidad representa un problema de salud pública para muchos de los países del mundo. Los costos directos e indirectos así como las comorbilidades e impacto sobre la salud mental de las personas que la padecen generan preocupación en la sociedad (16). Con el paso de los años y producto del estilo de vida contemporáneo, se espera que se incremente el número de casos de personas con sobrepeso y obesidad (17).

Desde hace más de una década se reconoce que el tratamiento de la obesidad constituye un verdadero reto para todo el equipo de salud (18). Como parte del tratamiento se emplea la evaluación y aproximación psicológica, cambios en el estilo de vida, que implican modificaciones en la alimentación

y actividad física, farmacoterapia y la cirugía bariátrica (19). El manejo farmacológico de las personas con obesidad, que incluye el uso de la liraglutida, bupropion/naltrexona, lorcaserin, orlistat y topiramato/fentermina, es utilizado y genera controversia (20). Para el médico encargado de la atención de los pacientes con sobrepeso y obesidad es de trascendental importancia la evaluación de la eficacia de las distintas opciones de tratamiento con el fin de brindar el mejor manejo posible.

A través de este trabajo de investigación se busca llenar los vacíos conceptuales sobre el tratamiento farmacológico con liraglutida para sobrepeso y obesidad en el adulto, lo que permitirá un mejor entendimiento de las herramientas terapéuticas y podrá ser la base para el diseño de investigaciones futuras que respondan a las limitaciones de evidencia existentes.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN

A lo largo de los tiempos, la definición de salud y enfermedad ha mostrado variaciones: en efecto se trata de conceptos que cambian según la definición de normalidad/anormalidad y, por supuesto, a las modificaciones en los conceptos culturales, sociales, económicos y del paradigma científico hegemónico en un determinado momento histórico (21). En los tiempos de Hipócrates, la obesidad se consideraba resultado del exceso de humores (22); así mismo, durante mucho tiempo, la definición imperativa de estética identificó a personas con exceso de peso como saludables; al tratarse de una condición con implicaciones sobre la proyección de la imagen corporal, posee importantes relaciones con las definiciones culturales (23).

Aunque desde el siglo XIX se ha reconocido la importancia del peso y su relación con el estado de salud, sólo fue hasta el siglo XX que se introdujo de forma sistemática, debido a que los aseguradores comenzaron la medición de este como un método de evaluación previo a la inclusión en las pólizas de seguro (24). En el mundo contemporáneo la definición de peso “ideal” y saludable ha permeado diferentes instancias de la sociedad, haciendo que desde tempranas edades esta sea importante (25). Los resultados de los estudios epidemiológicos de las poblaciones fueron utilizados como base para la creación del concepto actual de sobrepeso y obesidad: acumulación o exceso anormal de grasa en el cuerpo que produce alteraciones en el estado de salud (26). El índice de masa corporal (IMC) es una relación entre el peso corporal y la estatura que se utiliza como indicador de la definición de obesidad (ver figura 1).

Figura 1. Definición de sobrepeso y obesidad en adultos según el índice de masa corporal

<18,5	18,5-25	25-30	>30
•Bajo peso	•Peso normal	•Sobrepeso	•Obesidad •Clase I: 30-35 •Clase II: 35-40 •Clase III: >40

Fuente: Elaboración propia basada en (27).

Esta definición y clasificación no ha sido exenta de críticas. Ha emergido, entonces, el concepto de la “obesidad metabólicamente saludable”, donde se presenta normalidad en los parámetros metabólicos y no se observa resistencia a la insulina (28,29). Sobre este tipo de casos hacen falta estudios para su adecuada clasificación, estadificación de riesgo y aproximación terapéutica (30), como también en los casos de obesidad con pérdida de masa muscular (obesidad sarcopénica) (31).

2.2 IMPACTO EPIDEMIOLOGICO

El sobrepeso y la obesidad representan en la actualidad un problema de salud pública en todo el mundo (32). La frecuencia de estos ha mostrado variaciones de acuerdo a la población estudiada llegando a ser hasta del 60% (33). En buena medida, el estilo de vida determina su prevalencia. Según datos de la Organización Mundial de Salud, en el mundo la prevalencia de la obesidad en hombres es del 10,8% y en mujeres del 14,9% con una clara tendencia a su incremento (32).

Tabla 2. Prevalencia de la Obesidad en el mundo

País	Prevalencia hombres	Prevalencia mujeres
Argentina	26,7	30,1
Australia	27,6	27,9
Alemania	21,9	20,3
Bolivia	12,4	23,1
Brasil	17,4	24
Canadá	26,8	28,7
Colombia	15,8	24,6
Ecuador	14,5	23,6
Estados Unidos	33,6	34,9
Francia	22	21,9
Italia	21,4	21,6

Japón	3,7	3,0
México	23,7	32,4
Uruguay	23,5	31,3

Fuente: Elaboración propia basada en (2).

En Colombia la obesidad se considera una enfermedad crónica que afecta la salud pública (34). En efecto, la evaluación de la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSIN) ha mostrado un incremento de la población en situación de sobrepeso y obesidad con el paso de los años y estos casos se presentan en la población con mayor índice de riqueza (35,36), estos hallazgos son concordantes con las teorías vigentes que vinculan la obesidad con el estilo de vida y el acceso a alimentos de alto nivel calórico. El seguimiento de ENSIN ha mostrado una tendencia al incremento en la frecuencia del sobrepeso, en el 2010, el 53% de la población lo padecía; de acuerdo a esta encuesta, el 62% de las mujeres y el 39,8% de los hombres adultos cumplen criterios de obesidad (6). Los resultados que arroje la encuesta del 2015 permitirán reconocer el impacto de las políticas de salud pública para el control de la obesidad (37).

2.2.1 Factores de riesgo

Diferentes estudios han intentado evaluar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la obesidad. La tabla 3 resume los factores de riesgo identificados de acuerdo a la naturaleza de los estudios.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de la obesidad en estudios cualitativos y cuantitativos.

Estudios cualitativos	
Estrés en el sitio de trabajo	(38)
Hábitos de alimentos durante la infancia	(39)
Preferencia por comidas no saludables	(40)
Malas estrategias de afrontamiento del estrés	(41)
Barreras físicas y económicas de acceso a la actividad física	(42)
Estudios cuantitativos	
Raza latina (OR 1.21 IC95% 1.08, 1.35)	(43)

Raza asiática (OR 0.70 IC95% 0.54, 0.89)	(43)
Barreras de acceso a intervenciones de educación en salud (OR 1.77 IC95% 1.55, 2.03)	(44)
Edad mayor a 50 años (OR 5.57 IC95% 3.04,10.23)	(45)
Sedentarismo (OR 1.3 IC95% 1.1, 1.6)	(46)
Bajo nivel educativo (OR 1,94 IC95% 1.41, 2.68)	(47)
Tabaquismo (OR 1.33 IC95% 1.30-1.37)	(48)
Ser exfumador (OR 1.9 IC95% 1.5, 2.3)	(49)
Pérdida crónica de sueño (Valor beta -0.856 (IC95% $-1.620,-0.092$))	(50)
Estar casado (OR 1.62 IC95% 1.35-1.94)	(51)

Fuente: Elaboración propia.

Los factores genéticos parecen no ser menos importantes. Son varios los genes relacionados con el control y regulación del ciclo apetito saciedad. En la tabla 4 se presentan los genes relacionados con el desarrollo de la obesidad.

Tabla 4. Genes relacionados con el desarrollo de la obesidad

Gen	Función	Referencia
Alfa cetoglutarato desoxigenasa.	Proteína nuclear relacionada con el metabolismo del hierro y superfamilia de oxigenasas sin función claramente establecida.	(52)
Leptina.	Se trata del gen que codifica para la leptina, una proteína secretada por los adipocitos e implicada en el control del gasto energético en diferentes poblaciones celulares del cuerpo.	(53)
Receptor de melanocortina 4.	Sus defectos suelen conducir a casos de obesidad genética dominante. Anomalías en el gen, sin embargo, han mostrado su relación con el desarrollo de obesidad en el contexto de pacientes sin un síndrome genético definido.	(54)

Proteína transmembrana 18.	Proteína transmembrana implicada en la señalización de la insulina y el glucagón.	(55)
UPC2 (Locus BMIQ8).	Relacionado con el metabolismo de los esteroides en las células.	(56)
Receptor del IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina-1).	Su activación está relacionada con varios pasos relacionados con la diferenciación y crecimiento celular de varios tejidos.	(57)

Fuente: Elaboración propia basada en búsqueda a través de la base de datos del MEDLINE sobre genes relacionados con la obesidad.

Es importante tener en cuenta que probablemente la obesidad es un ejemplo de enfermedad poligénica en la cual varios genes interactúan para conferir la susceptibilidad (58). Estudios futuros permitirán entender la interacción entre diversas susceptibilidades genéticas para el desarrollo de la obesidad.

La evolución de la humanidad también ha tenido un impacto sobre la frecuencia de la obesidad. En el ambiente de evolución del ser humano el acceso a recursos de valor calórico era limitado y varios genes evolucionaron hacia la optimización y reserva de los alimentos consumidos. En la actualidad una mayor disponibilidad de alimentos y una menor carga de trabajo físico que conduzca a un alto consumo de calorías, sin una modificación de genes relacionados con el almacenamiento de las mismas, favorece el desarrollo de la obesidad (59). En un ambiente con alimentación y ejercicio favorables el consumo excesivo de calorías favorece la acumulación de grasa en el cuerpo humano.

2.3 CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA OBESIDAD

La obesidad está relacionada con desenlaces negativos sobre el estado de salud de las personas, a continuación, se enumeran sus relaciones descritas con otras entidades.

- Enfermedad cardiovascular. (60,61).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (62,63).
- Apnea obstructiva del sueño. (64-66).
- Diabetes mellitus. (67-71).

- Síndrome metabólico. (72-74).
- Alteraciones hepáticas. (75-77).
- Enfermedad venosa crónica. (78).
- Enfermedad periodontal. (79,80).
- Osteoartritis. (81-83).
- Enfermedad renal crónica. (84,85).
- Cáncer. (86-93).
- Enfermedades autoinmunes. (94-96).
- Enfermedades digestivas. (97-101).
- Enfermedades neurológicas. (102- 105).
- Enfermedades psiquiátricas. (106-110).
- Efectos sobre la autoimagen. (111-114).

2.4 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

2.4.1 Regulación del circuito apetito-saciedad

El ciclo apetito-saciedad implica una importante variedad de circuitos neurales teniendo al hipotálamo (núcleo arcuato) como el regulador principal. En el núcleo arcuato existen dos señales que son trascendentales: la del neuropéptido Y y el péptido relacionado con el agouti (inductores de apetito) y la señal inducida por la proopiomelanocortina (POMC) (supresora del apetito) (115,117).

Luego de la ingestión de alimentos ocurre la ruptura de la POMC a hormona estimulante de los melanocitos en las neuronas del núcleo paraventricular lo cual produce una reducción en el consumo de alimentos y un incremento en el gasto energético corporal (118). Estudios realizados en modelos animales han mostrado que la disrupción de esta señalización conduce a hiperfagia y a un menor gasto energético posterior a la ingesta de alimentos (119). Como mediadores de esta señal se encuentran el factor neurotrófico cerebral, la hormona adrenocorticotrópica y la hormona liberadora de tirotrópina (120).

Por otra parte, durante el ayuno se induce la actividad de las neuronas que expresan el péptido similar al agouti y el neuropéptido Y que envían proyecciones a neuronas en los núcleos del hipotálamo lateral y paraventricular. Estas proyecciones inducen la inhibición de la señal de las neuronas implicadas con la sensación de saciedad y conducen a la sensación de apetito (121). Así mismo, estas neuronas poseen conexiones con neuronas glutaminérgicas que transmiten información de los sistemas visual y olfativo y que pueden regular directamente el ciclo apetito-saciedad (122).

Los núcleos hipotalámicos reciben e integran información de conexiones extrahipotalámicas y están implicadas en el control del ciclo apetito-saciedad. Dentro de ellos se encuentran las conexiones provenientes de los núcleos del tracto solitario implicados en la señalización del gasto energético (123) y del sistema mesolímbico relacionado con la información de placer del consumo de alimentos (124). La recepción de esta información permite, en condiciones ideales, el balance entre la señalización proveniente de tejidos periféricos dirigidos a la optimización del gasto energético y funciones corticales y precorticales relacionadas con aprendizaje, toma de decisiones, control, memoria y placer al momento asociado a la ingesta de alimentos. Las modificaciones en el funcionamiento del circuito mesolímbico en buena medida explican los comportamientos relacionados con adicción a la comida presentes en los casos de obesidad severa (125).

2.4.2 Mediadores endocrinos de la regulación apetito-saciedad

Varias señales endocrinas son necesarias para la regulación del ciclo apetito-saciedad y el entendimiento del desarrollo de la obesidad. En efecto las personas con mayor tejido adiposo muestran una disregulación del ciclo, con una mayor tendencia al consumo de alimentos independientemente de sus requerimientos energéticos (126).

La insulina es un mediador del balance del consumo de energía en el cuerpo y su homeostasis. Altos niveles de insulina en el hipotálamo conducen a una señal que promueve la sensación de saciedad (127) y lipólisis en el tejido adiposo (128). La alteración de la insulina en el hipotálamo promueve la disregulación en la homeostasis energética de la glucosa y resistencia periférica a la insulina (129). La señal hipotalámica de la insulina está implicada en la señalización molecular hacia el hígado mediada

principalmente por la expresión de la interleucina 6, relacionada con la velocidad metabólica de este órgano, bloqueo de la gluconeogénesis y la acumulación de grasa hepática (130).

La leptina es expresada y secretada por los adipocitos sirviendo como señal para el sistema nervioso sobre la cantidad de grasa acumulada en el cuerpo y actúa como factor inductor de la saciedad para disminuir el consumo energético hacia el cuerpo y controlar la acumulación excesiva de grasa (131). La señal de la leptina a nivel hipotalámico favorece la termogénesis e incrementa el gasto energético en los tejidos periféricos (132,133). Paradójicamente el incremento en niveles de leptina circulantes ha sido relacionado con el sobrepeso y la obesidad (134), esto se debe a la generación de resistencia a leptina por pérdida del control de las señales indispensables en la regulación del gasto energético y de la saciedad, e incluso con la regulación de otros comportamientos cognitivos como la formación de la memoria (135).

La grelina es una hormona sintetizada en el estómago que actúa en la regulación del ciclo apetito-saciedad. Su acción hipotalámica conduce a señales inductoras del apetito, y el exceso de sus niveles circulantes promueve ganancia de peso e incremento de tejido adiposo (136-139).

La adiponectina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que participa en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y ácidos grasos (140). Una de sus principales funciones consiste en inducir la sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, eliminación del colesterol LDL, promoción de la función endotelial y angiogénesis (141). La resistencia periférica a la acción de la adiponectina está relacionada con la obesidad y complicaciones vasculares como la aterosclerosis (142). Los pacientes con obesidad muestran niveles bajos de adiponectina que mejoran con el inicio de la actividad física (143).

2.4.3 Eje intestino-cerebro

Recientemente existe un creciente interés en el entendimiento de la comunicación del intestino, su microbiota y el cerebro, varios mediadores participan en ella. La microbiota es indispensable para el funcionamiento adecuado del sistema digestivo. Modelos animales y en humanos con obesidad han demostrado disbiosis del tracto intestinal (144), similarmente, la transferencia de flora de un sujeto obeso a otro sano produce alteraciones fenotípicas similares al donante (145). En casos de obesidad es posible

identificar bacterias gram negativas productoras de lipopolisacáridos que funcionan como endotoxinas con papel pro-inflamatorio crónico que podría estar relacionado con alteración de la barrera natural del intestino y el desarrollo de esta enfermedad (146,147).

Existen mediadores intestinales implicados con el desarrollo de la obesidad, se han descrito por lo menos 30 péptidos con acción endocrina secretados desde el intestino. Dentro de estos se encuentran:

- **Péptido similar al glucagón-1.** Inhibe la secreción del glucagón y el vaciamiento gástrico. Potencia la secreción de insulina (148). La exposición crónica a este péptido disminuye el apetito (149).
- **Colecistoquinina.** Suprime el apetito. Favorece la liberación intestinal de enzimas digestivas. En pacientes con obesidad su función natural se encuentra alterada (150).
- **Péptido intestinal vasoactivo.** Actúa como inhibidor del apetito y estimula la relajación del músculo liso (150).

2.4.4 Inflamación sistémica

El tejido adiposo muestra una variedad importante de células, entre ellas es posible identificar adipocitos, preadipocitos, células endoteliales, pericitos, mastocitos, macrófagos y linfocitos T (151). Como mediadores químicos de la comunicación celular se producen adipoquinas (citoquinas derivadas de los adipocitos), factor de necrosis tumoral, interleucinas (principalmente interleucina 6 - IL6), leptina y proteínas quimio-atrayentes de los monocitos/macrófagos (152).

La función de los macrófagos en el tejido adiposo ha comenzado a ser mejor entendida y se reconoce, en personas con obesidad e incremento del tejido graso, un cambio en su fenotipo (de fenotipo M2-remodelador, a M1-pro inflamatorio); esto produce un incremento en la proporción de monocitos que infiltran el tejido adiposo llegando a ser de hasta el 40% y facilita la respuesta inflamatoria asociada a la obesidad (153).

La liberación de mediadores del proceso inflamatorio en el tejido adiposo, como IL-6, factor de necrosis tumoral e interferón gamma, produce una alteración en la homeostasis y funcionamiento de

los adipocitos e induce la hipertrofia de este tejido (154). La producción de citoquinas proinflamatorias está relacionada con la aparición de resistencia a la insulina y la pérdida de peso mejora este proceso (155). La respuesta inflamatoria conduce también a la reducción en la liberación de la adiponectina y alteraciones en su función hipotalámica que favorecen la resistencia a la acción de las hormonas reguladoras del balance energético (156).

La inflamación, no obstante, no se limita únicamente al tejido adiposo. La medición de marcadores inflamatorios en personas con obesidad ha mostrado un incremento en los niveles circulantes de interleucinas, factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva (157). Si bien no existe evidencia científica directa sobre la temporalidad de los eventos, el estado actual del conocimiento sugiere que la inflamación inicia en el tejido adiposo y luego produce una respuesta sistémica (158). La inflamación sistémica que produce la activación del factor nuclear kappa beta conduce a la modificación de diversos genes relacionados con los efectos crónicos y negativos de la obesidad entre ellos, la enfermedad cardiovascular y el cáncer (159).

2.4.5 Estrés oxidativo

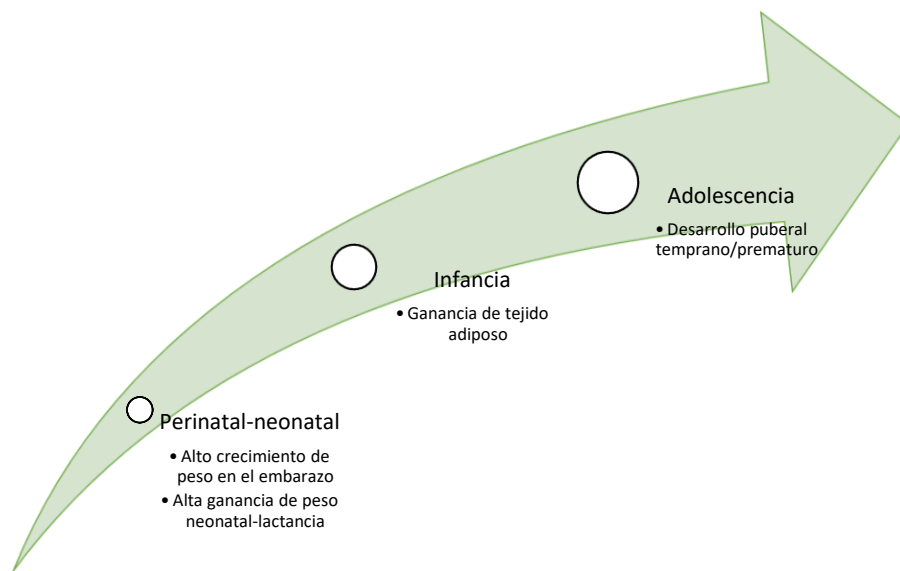
La mayoría de reacciones metabólicas en el cuerpo conducen al desarrollo de especies de oxígeno reactivo (estrés oxidativo) y existen mecanismos endógenos para mitigar sus efectos (160). Cuando los productos del estrés oxidativo exceden la capacidad de los sistemas naturales para evitarlos, aparecen sus efectos negativos que conducen a la oxidación de los lípidos de las membranas celulares y la alteración en la función celular, lo que se ha visto relacionado en la fisiopatología de muchas enfermedades crónicas, como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y el cáncer; en donde los daños que se producen sobre la función mitocondrial conducen a procesos celulares que facilitan la mutación celular, crecimiento y propagación de células tumorales (161-165).

2.4.6 Impronta metabólica

El periodo perinatal y neonatal, la infancia y adolescencia son periodos críticos en los cuales se puede generar susceptibilidad al desarrollo de varias enfermedades, entre ellas, la obesidad (166). En buena

medida los determinantes sociales conducen al desarrollo de la obesidad del adulto, aunque no necesariamente durante los primeros años de vida (167). Durante las primeras etapas de la vida ocurren eventos que pueden incrementar el riesgo. La figura 2 muestra el resumen de estos factores.

Figura 2. Periodos críticos de la impronta metabólica.



Fuente: elaboración propia basada en (168).

La impronta metabólica es con certeza bastante compleja. La exposición medioambiental a factores dietarios negativos (dieta alta en carbohidratos o en ácidos grasos) facilita modificaciones epigenéticas que favorecen el desarrollo de la obesidad durante los años posteriores (169). La impronta que se da al sistema metabólico durante los primeros años de vida en buena medida determina la susceptibilidad futura a la obesidad (170).

2.5 TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

El tratamiento de la obesidad no es simple e implica la modificación de varios procesos que intervienen en el desarrollo de la enfermedad. La figura 3 muestra los ejes de tratamiento utilizados en la actualidad para el control de la enfermedad.

Figura 3. Tratamiento de la obesidad.



Fuente: elaboración propia.

Todos los ejes de tratamiento mencionados anteriormente se consideran como válidos y necesarios, sin embargo, una revisión extensa no hace parte de los objetivos del presente documento y sólo se revisarán aspectos del manejo farmacológico.

Son varios los medicamentos que se han empleado en el control de la obesidad, algunos de ellos han caído en desuso por la falta de eficacia o por los efectos secundarios que producen sobre los pacientes, siendo la sibutramina el caso más promocionado sobre los efectos secundarios de los medicamentos para el control de la obesidad. A continuación, se mencionarán los aspectos relacionados con los medicamentos utilizados actualmente en el control de la obesidad.

Bupropion. Su aprobación se dio para el manejo de trastornos de ansiedad y tabaquismo, sin embargo, sus efectos sobre las neuronas hipotalámicas inducen la reducción del apetito. Recientemente se ha utilizado en combinación con la naltrexona la cual reduce la sensación de apetito y comportamientos relacionados con el consumo de alimentos (171). Los mecanismos exactos a través de los cuales funciona la terapia son desconocidos en la actualidad.

Orlistat. Su actividad está relacionada con la inhibición de la lipasa pancreática a nivel del tracto gastrointestinal. Al menos el 52% de quienes lo consumen logran una pérdida de al menos el 5% del peso corporal (172).

Fentermina. Es un derivado de las anfetaminas y su uso es controlado. Se utiliza sólo o en combinación con topiramato, actúa sobre neuronas noradrenérgicas en el hipotálamo. Su uso está relacionado con la pérdida de hasta el 10% del peso corporal y mejoría en desenlaces cardiovasculares (173).

Liraglutida. Se trata de un análogo del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que forma parte del grupo de la incretinas, consideradas hormonas intestinales, secretadas a nivel de las células enteroendocrinas del íleon y colon; cuyo principal objetivo es la regulación de la homeostasis de la glicemia a través de su acción sobre los receptores asociados a proteína G ubicados en las células B pancreáticas, que favorecen la secreción de insulina e inhiben la del glucagón; además de favorecer la neogénesis y proliferación de células B pancreáticas mediante la activación de factores de transcripción y cascadas de señalización celular, con un incremento en el número de las mismas. Ha sido descrito también un efecto sobre la supervivencia de las células pancreáticas al inactivar proteínas pro-apoptóticas, como son caspasa 3, BAD y FoxO, a través de la fosforilación de proteínas-quinasas, PIK3. Motivo por el cual inicialmente fue utilizado como medicamento para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 pero posteriormente se identificaron sus efectos beneficiosos sobre el peso (174).

Presenta receptores extra-pancreáticos por los cuales está asociada a múltiples funciones metabólicas. A nivel central, estimula neuronas de proopiomelanocortina del núcleo arcuato con la consecuente generación de saciedad; efecto que se potencia ya que en el sistema gastro-intestinal disminuye el vaciamiento gástrico. En el tejido adiposo blanco, la activación de los receptores GLP-1 favorecen lipólisis y disminución de expresión de genes asociados a lipogénesis, con reducción de niveles de triglicéridos; y en el tejido adiposo pardo se favorece termogénesis. Todos estos mecanismos relacionados a la pérdida de peso asociada a su uso (174).

En cuanto a los efectos adversos, la liraglutida generalmente es bien tolerada, se han descrito principalmente de tipo gastro-intestinal, siendo el más frecuente las náuseas, que se presentan en las primeras cuatro semanas de tratamiento. Otros desórdenes relacionados al uso de liraglutida incluyen vómito, estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal, que usualmente son de tipo transitorio y leves, sin necesidad de discontinuar la terapia. Por otra parte, existen casos de pancreatitis aguda reportados en

pacientes con liraglutida, que se considera podría ser generada por el desarrollo de hiperplasia de las glándulas del conducto pancreático y obstrucción del mismo. Adicionalmente, en modelos animales, la liraglutida está relacionada con la producción de tumor de células C de tiroides en ratas y ratones, sin embargo, no existe evidencia que respalde que este medicamento es causante de tumores de tiroides en humanos, pero se contraindica su uso en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular de tiroides o síndrome de neoplasias múltiples endócrinas (MEN 2) (174).

Exenatide. Pertenece al grupo de los péptidos similares al glucagón 1 y se utilizó en principio en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Sus efectos sobre el peso hicieron que se generara la recomendación de uso en casos de obesidad, sin embargo, puede producir hipoglucemia severa (175).

Metformina. El mecanismo exacto se desconoce. Probablemente su actividad a nivel hepático y muscular conduce a los efectos sobre el peso corporal (176).

A continuación, se presenta una comparación de parámetros farmacológicos básicos entre los tratamientos disponibles.

Tabla 5. Características de la farmacoterapia de la obesidad

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis habitualmente utilizada	Vía de admin	tmax	Semivida de eliminación
Orlistat	Inhibidor de la lipasa gastrointestinal (inhibición de absorción de nutrientes)	120 mg, tres veces por día	VO	Mínima absorción	1-32 horas
Exenatida	Estimula la secreción de insulina	10 ug 1 o 2 veces por día	SC	2 horas	2,4 horas
Metformina	Efecto anoxigénico	500-1000 mg 2 veces al día	O	7 horas	17,6 horas
Liraglutida	Estimula la secreción de insulina. Estimula neuronas POMC – saciedad	0,6-3 mg cada día	SC	8-12 horas	13 horas
NB	Antagonismo de receptores opioides	32mg/360 mg en dos dosis	O	36 minutos	5 horas

	inhibición de la recaptación de dopamina y norepinefrina				
Bupropión	Inhibe la recaptación de dopamina y norepinefrina	150 mg 1 o dos veces por día	O	1,5 horas	14 horas
TP/F	Efecto anorexigénico, modificación en dopamina	15mg/92 mg	O	2 horas	21 horas
Lorcaserina	Serotoninérgico, estimula la producción de propiomelanocortina	10 mg dos veces al día	O	1,5-2 horas	11 horas

Abreviaturas: NB: naltrexona/bupropion; TP/F: topiramato/fentermina, SC: Subcutánea, O: oral. Fuente: Elaboración propia basada en (177) (178).

3. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

Evaluar, mediante la realización de una revisión sistemática de la literatura, la eficacia de la liraglutida comparada con placebo, cambios en el estilo de vida, y otros tratamientos farmacológicos (metformina, exenatida, orlistat, bupropion, bupropion/naltrexona, fentermina/topiramato y lorcaserina) en la reducción del peso corporal en personas adultas con sobrepeso u obesidad.

3.2 ESPECÍFICOS

- Determinar el efecto de la liraglutida a diferentes dosis en la reducción de peso de pacientes con sobrepeso y obesidad.
- Comparar el efecto de la liraglutida con otros tratamientos farmacológicos (metformina, exenatida, orlistat, bupropion, bupropion/naltrexona, fentermina/topiramato y lorcaserina) en la reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad.
- Identificar los efectos adversos relacionados con la administración de liraglutida en comparación con otros tratamientos farmacológicos para el manejo de pacientes con sobrepeso y obesidad.

4. METODOLOGÍA

4.1 CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

4.1.1 Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados realizados en humanos, publicados en idiomas inglés y español hasta el 15 de agosto del año 2017.

4.1.2 Tipos de intervenciones y comparaciones

Se incluyeron estudios que evaluaran las siguientes comparaciones:

- Liraglutida contra placebo.
- Liraglutida contra otros medicamentos (exenatida, bupropion, metformina, orlistat, fentermina, lorcaserina, topiramato, topiramato/fentermina).
- Liraglutida contra modificaciones en el estilo de vida.

4.1.3 Tipos de pacientes

Se incluyeron estudios que evaluaran pacientes con obesidad o sobrepeso definidos como un IMC mayor de 25 kg/m² con o sin otras comorbilidades.

4.1.4 Desenlaces

Como desenlaces primarios se tuvieron en cuenta:

- Peso corporal (Kg): Pérdida de peso medida en kilogramos a partir del peso basal.
- Porcentaje de pacientes que reducen el 5% o el 10% del peso corporal: Proporción de pacientes que perdieron del 5 –10% del peso basal

Como desenlaces secundarios se tuvieron en cuenta:

-Reacciones adversas al tratamiento: Cualquier respuesta nociva no intencionada que aparece a dosis terapéuticas.

-Falla terapéutica: Cuando no se alcanza pérdida igual o mayor al 3% del peso basal en 12 semanas.

4.2 CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

4.2.1 Bases de datos

La búsqueda fue realizada en las siguientes bases de datos:

- Pubmed
- Embase
- LiLaCS

4.2.2. Palabras clave y estrategias de búsqueda

La búsqueda fue realizada utilizando las siguientes palabras claves y estrategias de búsqueda:

MEDLINE (PLATAFORMA PUBMED)

1. Obesity
2. Abdominal obesity
3. Severe Obesity
4. Overweight
5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 – **283.846 resultados**

6. Liraglutide
7. Glucagon-Like Peptide 1
- 8. #6 OR #7 – 10.874 resultados**
9. Anti-Obesity Agents
10. Appetite Depressants
11. Orlistat
12. Bupropion
13. Metformin
14. Exenatide
15. Phentermine
- 16. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 – 42.574 resultados**
- 17. #5 AND # 8 – 10.648 resultados**
- 18. #5 AND #8 AND #16 – 34.321 resultados**
- 19. #18 (Clinical Trial[ptyp]) – 79 resultados**

EMBASE (ELSEVIER)

1. Obesity
2. Overweight
- 3. #1 OR #2 – 486.323 resultados**
- 4. Liraglutide – 5867 resultados**
- 5. Antiobesity Agents - 724 resultados**
6. Obesity AND liraglutide AND ('clinical trial (topic)/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study (topic)/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de) – **610 resultados**

LILACS

1. Obesity
2. Liraglutide

3. Antiobesity Agents
4. #1 AND #2 – **4 resultados**
5. #1 AND #2 AND #3 – **2 Resultados**

4.2.3 Otras fuentes de búsqueda

Adicionalmente se realizó una búsqueda con las referencias de los estudios incluidos en el análisis (estrategia bola de nieve) y una revisión de los ensayos clínicos registrados en el registro nacional de ensayos clínicos de Estados Unidos (Clinical trials) utilizando como estrategia: 1. Obesity AND liraglutide.

Con el fin de identificar posible literatura gris, se realizó una búsqueda a través del ProQuest Dissertations & Theses Global, el british library (<https://www.bl.uk/on-demand>), y los repositorios institucionales de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Universidad Nacional de Colombia, Universidad de Antioquia y Universidad Javeriana.

4.3 CRITERIOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

4.3.1 Identificación y selección de los estudios

Se revisaron títulos y resúmenes de los resultados de la búsqueda con el fin de determinar si cumplen o no con los criterios de inclusión. En caso de existir controversia o duda sobre su inclusión se procedió a la obtención del texto completo con el fin de determinar si debía ser incluido.

4.3.2 Comparaciones directas de estudios de liraglutida

4.3.2.1 Evaluación de calidad y riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó mediante la aplicación del instrumento Cochrane el cual ha sido previamente validado y es utilizado habitualmente en la aproximación al riesgo de sesgo para la

producción de los meta-análisis (179). Este instrumento evalúa los siguientes aspectos de los ensayos clínicos:

- Generación de la secuencia aleatoria.
- Sesgos de selección.
- Cegamiento de los participantes del estudio.
- Cegamiento en la medición del desenlace.
- Reporte incompleto de los datos.
- Reporte selectivo.
- Otras fuentes de sesgo (por ejemplo, sesgo de financiación).

Para cada uno de estos ítems se realizó una calificación si/no considerando como alto riesgo de sesgo los no cumplimientos.

4.3.2.2 Evaluación de la heterogeneidad

Es importante estimar la ausencia de heterogeneidad, puesto que en caso de existir es más probable que los resultados se deban a universos distintos, ya sean pacientes, intervención o inclusive resultados, lo que disminuiría la validez de los resultados y dificultaría su interpretación.

En primer lugar, se realizó la búsqueda de fuentes de heterogeneidad clínica. En caso de no existir se realizó la evaluación de fuentes de heterogeneidad estadística. La heterogeneidad se evaluó mediante la estimación del estadístico I^2 y la aplicación de la prueba X^2 . Se consideró la presencia de heterogeneidad cuando el resultado del estadístico sea mayor del 40% con una prueba <0.005 . En estos casos se empleó un modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto del tratamiento, ya que éste permite combinar los efectos del tratamiento en un meta-análisis asumiendo que cada estudio es la estimación de un efecto distinto (estudios heterogéneos). En los casos en los cuales no se encontró heterogeneidad significativa se empleó un modelo de efectos fijos para la estimación, tomando en cuenta que éste permite combinar los efectos del tratamiento asumiendo que existe un único efecto común (estudios homogéneos). Para la estimación y tabulación de los datos se utilizó el programa Revman versión 5.3.

4.3.2.3 Evaluación del sesgo de publicación

Es conocido que los artículos con resultados no significativos o en idioma distinto a inglés tienen menos probabilidades de ser publicados en revistas indexadas en las bases de datos electrónicas, lo que podría generar un sesgo de publicación y como consecuencia una sobre-estimación de efectos de la intervención.

Se construyó una gráfica de embudo con el fin de explorar el sesgo de publicación mediante el método previamente publicado (179).

4.3.2.4 Evaluación del efecto del tratamiento

Para variables cualitativas se estimaron riesgos relativos y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para variables cuantitativas se estimaron diferencias de promedios o diferencias estandarizadas de promedios (en los casos en que los estudios reporten el mismo desenlace con diferente escala de medición) con sus intervalos de confianza al 95%.

4.3.2.5 Análisis por subgrupos

Se realizó una evaluación diferencial del efecto de tratamiento de acuerdo al diagnóstico de comorbilidad que se presente (por ejemplo, diabetes mellitus, ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular).

4.3.3 Meta-análisis en red

Teniendo en cuenta que no se tenía una comparación directa entre el tratamiento evaluado (liraglutida) y algunos comparadores, se procedió a la conducción de un meta-análisis en red con el fin de evaluar el efecto del tratamiento mediante comparaciones indirectas, basándonos en estudios con comparadores comunes (placebo).

4.3.3.1 Evaluación de la geometría de la red

Se construyó una figura para la evaluación de la red de estudios. Los nodos de la figura representan el tamaño muestral para cada comparador, cuando existen estudios que presentan comparaciones directas se establecen líneas o conexiones entre ellos.

4.3.3.2 Desenlace

Dado que el objetivo fundamental del presente estudio es la evaluación de la eficacia de la liraglutida en el manejo de personas con sobrepeso y obesidad, se realizó un meta-análisis en red con el fin de evaluar los siguientes desenlaces:

- Proporción de pacientes con pérdida de peso de cinco por ciento o más.
- Reacciones adversas totales y severas

4.3.3.3 Análisis estadístico

Se realizó un análisis de meta-análisis en red de acuerdo al teorema bayesiano. Se inició con un análisis de consistencia comparando los resultados de las comparaciones directas disponibles, tras lo que se evaluó el efecto total de todos los tratamientos comparados contra el placebo (comparador común), a partir del cual se realizaron comparaciones indirectas entre los diferentes medicamentos para definir el de mayor eficacia. [a3] Se emplearon los programas NetMetaXL y STATA versión 12.0 para la realización de este análisis.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los estudios que reportaran información previamente publicada (sub análisis de estudios).

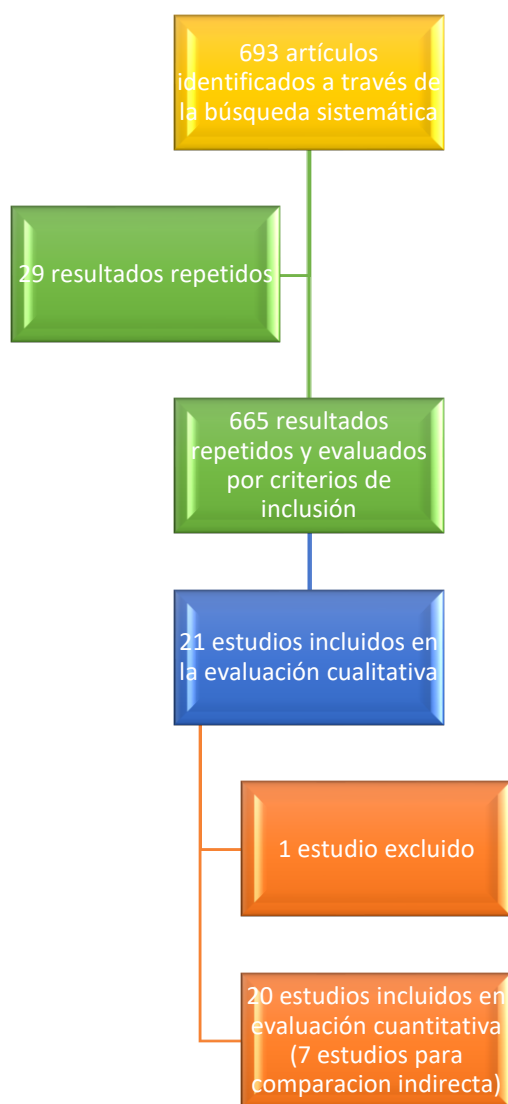
4.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se clasifica como **sin riesgo** ya que no se intervienen o modifican variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales más aun teniendo en cuenta que se utilizan fuentes de información secundarias (ensayos clínicos) de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud.

5. RESULTADOS

Se realizó una revisión sistemática con el fin de evaluar la eficacia de la liraglutida como parte del tratamiento de personas con sobrepeso y obesidad. Con este fin en primer lugar se realizó una búsqueda sistemática de estudios que exploraran el uso de la liraglutida como tratamiento del sobrepeso y la obesidad en personas con o sin otras comorbilidades. A continuación, se presenta el diagrama de flujo de la revisión.

Figura 4. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.



Fuente: Elaboración propia.

En total fueron incluidos 21 estudios en la evaluación cualitativa, un estudio fue excluido. Siete de estos estudios exploraron el uso de otros medicamentos, distintos a la liraglutida, sobre la proporción de pacientes con cinco por ciento o más de pérdida de peso corporal y por este motivo fueron incluidos dentro del análisis en red. Trece de estos estudios compararon el uso de la liraglutida contra placebo u otros medicamentos.

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Trece de los estudios incluidos compararon el efecto de la liraglutida contra placebo u otro manejo farmacológico en obesidad con o sin comorbilidades. La tabla 6 presenta esta información.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos

Estudio	Intervención	N	Tiempo de seguimiento
(180) Astrup A et al. 2009.	Liraglutida 1,2 mg	94	20 semanas
	Liraglutida 1,8 mg	90	
	Liraglutida 2,4 mg	92	
	Liraglutida 3 mg	92	
	Orlistat	95	
	Placebo	98	
(181) Astrup A et al. 2012.	Liraglutida 1,2 mg	94	2 años
	Liraglutida 1,8 mg	90	
	Liraglutida 2,4 mg	92	
	Liraglutida 3 mg	92	
	Orlistat	95	
	Liraglutida	27	
(182) Kim SH et al. 2013	Placebo	24	20 semanas
	Liraglutida	11	
	Metformina	14	12 semanas

(183) Jensterle Sever et al. 2014	Liraglutida	22	
(184) Tanaka K et al. 2015	Metformina	24	24 semanas
	Liraglutida	17	
(185) Jensterle M et al. 2015.	Metformina	15	12 semanas
	Liraglutida	2487	
(186) Pi-Sunyer X et al. 2016.	Placebo	1244	56 semanas
	Liraglutida 3 mg	412	
(187) Davies MJ et al. 2015.	Liraglutida 1.8 mg	204	56 semanas
	Placebo	211	
	Liraglutida	2487	
(188) Kolotkin RL et al. 2016.	Placebo	1244	56 semanas
	Liraglutida	1788	
(189) Fujioka K et al. 2016.	Placebo	800	56 semanas
	Liraglutida	15	
(190) Pastel E et al. 2017.	Dieta	7	16 semanas
	Liraglutida 1,2 mg + metformina	14	
(191) Jensterle M et al. 2017.	Liraglutida 3 mg	14	12 semanas
	Liraglutida	47	
(192) Larsen JR et al. 2017.	Placebo	50	16 semanas

Fuente: Elaboración propia

Siete de los estudios incluidos evaluaban el efecto de otros tratamientos farmacológicos contra placebo y fueron utilizados para la evaluación del efecto del tratamiento sobre la proporción de pacientes con pérdida del cinco por ciento o más del peso corporal.

Tabla 7. Estudios incluidos, otros tratamientos farmacológicos comparados contra placebo.

Estudio	Intervención	N	Tiempo de seguimiento
(193) Hollander P et al. 2013.	Naltrexona/bupropion	335	56 semanas
	Placebo	170	
(194) Apovian CM et al. 2013	Naltrexona/bupropion	1001	56 semanas
	Placebo	494	
(195) Dushay J et al. 2012.	Exenatida	41	35 semanas
	Placebo	41	
(196) Rosenstock J et al. 2010.	Exenatida	73	24 semanas
	Placebo	72	
(197) Greenway FL et al. 2009.	Bupropión	57	26 semanas
	Placebo	64	
(198) Garvey WT et al. 2012.	Topiramato/fentermina 7,5/46 mg	121	52 semanas
	Topiramato/fentermina 15/92 mg	222	
	Placebo	227	
(199) Smith SR et al. 2014.	Lorcaserina	1251	52 semanas
	Placebo	1286	

Fuente: Elaboración propia.

En el anexo 1, se presentan las características particulares de cada uno de los estudios incluidos.

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS

Se excluyó un estudio:

Tabla 8. Estudio excluido.

Estudio	Motivo de exclusión
(200) O'Neil PM et al. 2016.	Sub-análisis del estudio (186) que no presenta información adicional a la reportada en éste, su inclusión podría conducir a una sobreestimación del efecto.

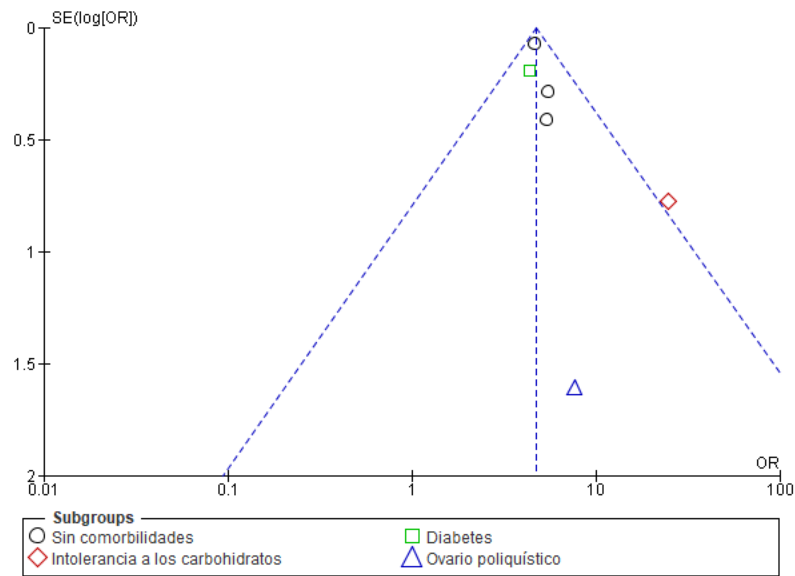
Fuente: Elaboración propia

5.3 EVALUACIÓN DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO

5.3.1 Sesgo de publicación

Se realizó la evaluación del sesgo de publicación mediante la construcción de una gráfica de embudo (funnel plot), en el que no se encuentra evidencia de sesgo de publicación por la distribución de los estudios incluidos, puesto que se encuentran tanto estudios de gran tamaño poblacional y precisos, agrupados en la cima del embudo y con valores mixtos, pero también se ve presencia de estudios pequeños con mayor grado de imprecisión en el descenso de la gráfica ya sea con resultados positivos o negativos o sin efecto (derecha e izquierda).

Figura 5. Gráfica de embudo, estudios de liraglutida



Nota: Magnitud de tratamiento sobre eje “x”. Tamaño del ensayo sobre eje “y” (precisión)

Fuente: elaboración propia.

5.3.2 Evaluación de calidad

La evaluación de las posibles fuentes de sesgo se presenta a continuación:

Figura 6. Fuentes de sesgo en los estudios incluidos.

	25%	50%	75%	100%
Generación de la secuencia aleatoria				
Ocultamiento de la asignación de intervención				
Cegamiento de los participantes				
Cegamiento del personal				
Cegamiento de la evaluación del desenlace				
Reporte incompleto de los desenlaces				

Reporte selectivo	
Otras fuentes de sesgo	

Convenciones: Verde: cumplimiento, Rojo: incumplimiento

Fuente: Elaboración propia.

El ocultamiento en la asignación de la intervención, cegamiento de los participantes, el personal de atención, evaluación de los desenlaces y otras fuentes de sesgo (financiación y conflictos de interés) son las fuentes de sesgo más probables. La naturaleza de las intervenciones evaluadas probablemente explica estas fuentes de sesgo, sin embargo, se mantienen dentro del rango de bajo riesgo de sesgo.

A continuación, se presenta la evaluación de las posibles fuentes de sesgo en cada uno de los estudios:

Figura 7. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Estudio	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación de intervención	Cegamiento de los participantes	Cegamiento del personal	Cegamiento de la evaluación del desenlace	Reporte incompleto de los desenlaces	Reporte selectivo	Otras fuentes de sesgo
(180) Astrup A et al. 2009								
(181) Astrup A et al. 2012								
(182) Kim S et al. 2013								

(183) Jensterle M et al. 2014								
(184) Tanaka K et al. 2015								
(185) Jensterle M et al. 2015.								
(186) Pi-Sunyer X et al. 2015.								
(188) Kolotkin RL et al. 2016.								
(189) Fujioka K et al. 2016.								
(190) Pastel E et al. 2017.								
(191) Jensterle M et al 2017.								
(192) Larsen JR et al. 2017								
(193) Hollander P et al.2013								
(194) Apovian CM et al. 2013								
(195) Dushay J et al. 2012.								
(196) Rosenstock J et al. 2010.								
(197) Greenway FL et al. 2009.								
(198) Garvey WT et al. 2012.								
(199) Smith SR et al. 2014.								
(200) O'Neil PM et al.								

Convenciones:  Verde: cumplimiento,  Rojo: incumplimiento [a6].

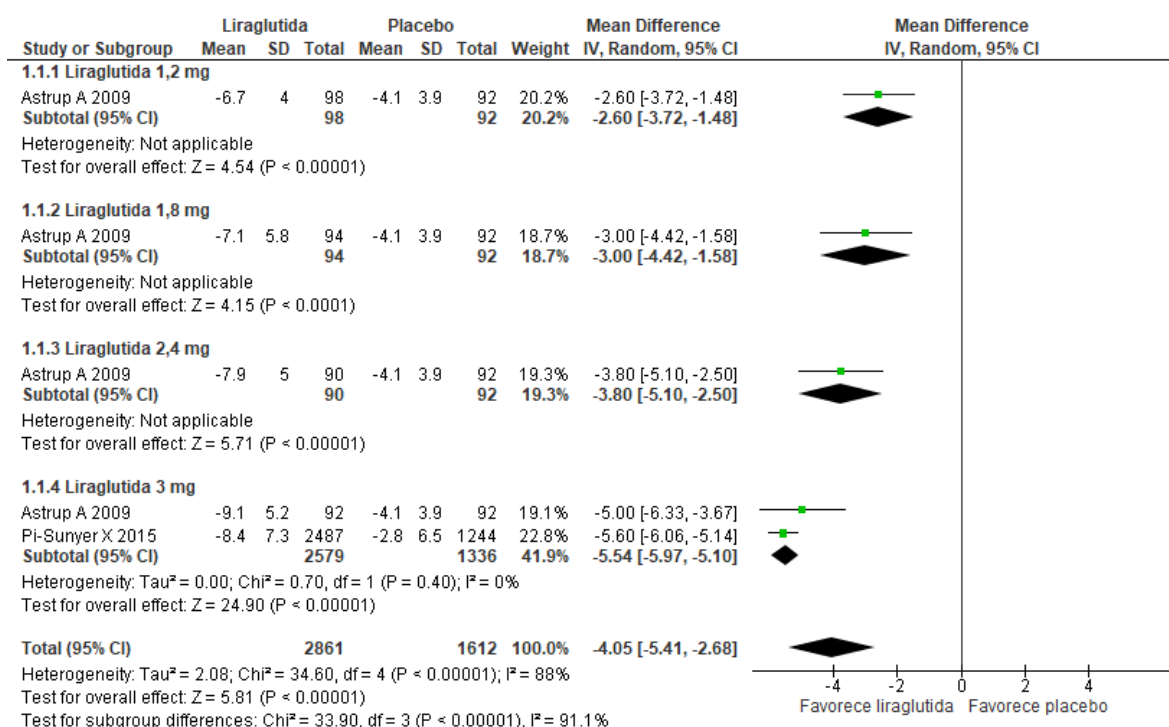
5.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO

5.4.1 Comparación directa

5.4.1.1 Sin comorbilidades

Dos estudios, Astrup A et al. 2009 (180) y Pi-Sunyer X et al. 2015 (186), evaluaron este desenlace comparando el efecto de la liraglutida contra el placebo. El primero exploró el efecto del tratamiento a diferentes dosis (180)^[a7]. A continuación, se presenta el resultado de la comparación.

Figura 8. Promedio de peso perdido durante el tratamiento, liraglutida contra placebo.

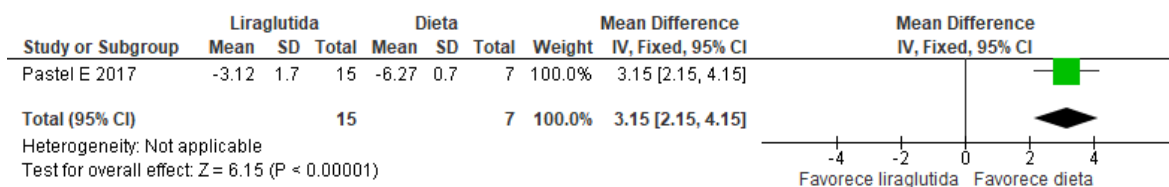


Nota: Columna 1 estudios, columna 2 y 3 grupo de intervención y control respectivamente, columna 4 resultados del estudio, los recuadros muestran las estimaciones del efecto de los estudios individuales, el último diamante representa el resultado agrupado, las líneas horizontales a través de los cuadros ilustran la duración del intervalo de confianza (IC), cuanto más largas las líneas mayor el IC y menos confiable el resultado. La línea vertical es la línea de ningún efecto (no diferencia entre ambos grupos).

Fuente: Elaboración propia.[a8]

Se empleó un modelo de efectos aleatorios para la comparación teniendo en cuenta la heterogeneidad significativa presente al final del análisis por subgrupos. A todas las dosis, la liraglutida mostró una mayor pérdida de peso en comparación con el placebo. En comparación con la dieta, la liraglutida mostró una menor pérdida de peso [diferencia de promedios 3,15 (IC95% 2,15; 4,15)].

Figura 9. Promedio de peso perdido, liraglutida contra dieta

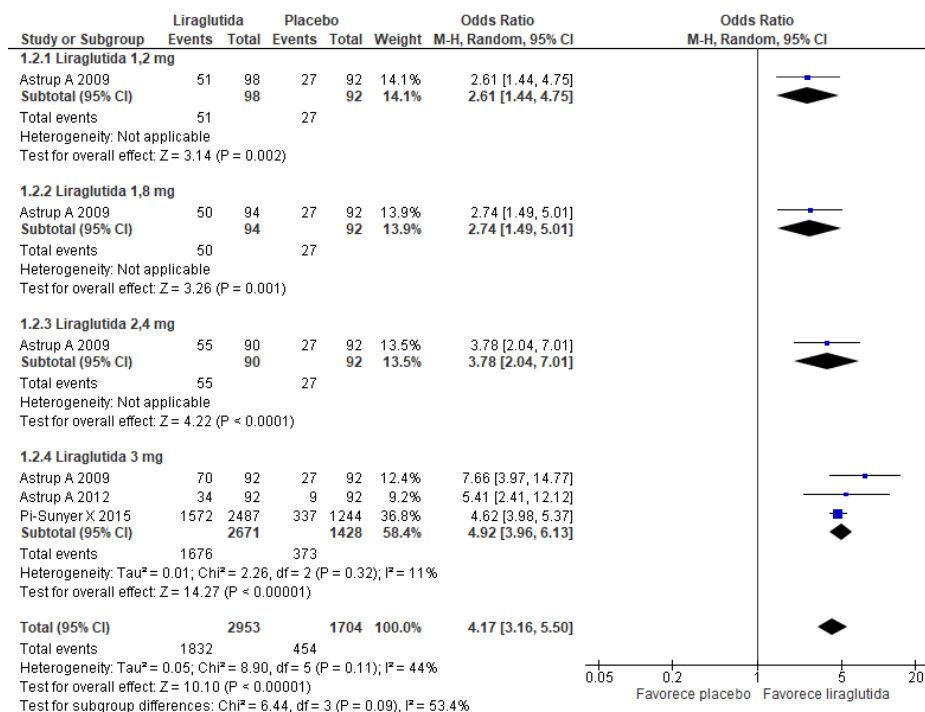


Fuente: Elaboración propia

Desenlace, proporción de pacientes con pérdida del cinco por ciento o más del peso basal

Tres estudios, Astrup A et al. 2009 (180), Astrup A et al. 2012 (181) y Pi-Sunyer X et al. 2015 (186), exploraron el efecto de la liraglutida contra placebo sobre este desenlace.

Figura 10. Proporción de pacientes con pérdida de peso del cinco por ciento o más, comparación de liraglutida y placebo



Nota: Los OR oscilan entre 0 y el infinito, 1 indica ausencia de asociación entre las variables, valores menores a 1 señalan asociación negativa entre las variables y mayores a 1 asociación positiva, cuanto más se aleje de 1 es más fuerte la relación.

Fuente: elaboración propia

Teniendo en cuenta la heterogeneidad estadística identificada se empleó un modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto. Los OR mostraron ser estadísticamente significativos en todos los casos, no se encontró una diferencia significativa en el efecto de tratamiento entre las dosis que fueron exploradas. El número necesario a tratar fue de tres pacientes.

Tabla 9. Comparación de dosis de liraglutida, proporción de pacientes con pérdida del cinco por ciento o más del peso corporal respecto al basal, OR (IC95%)

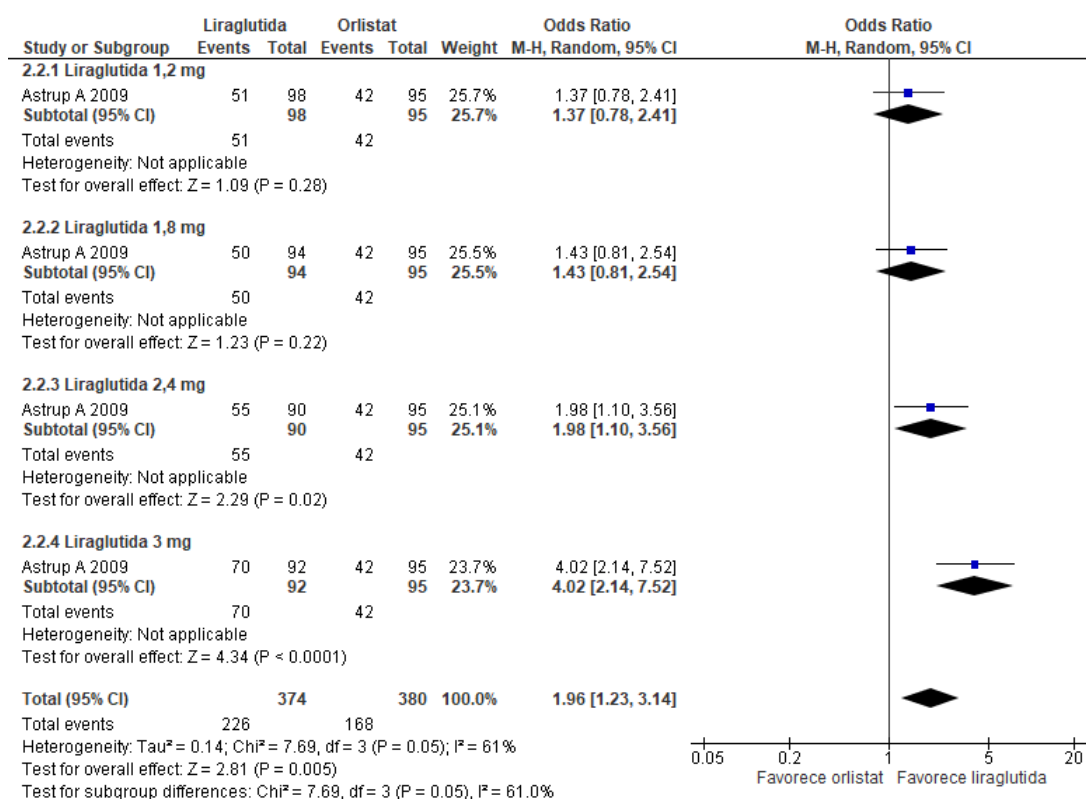
Dosis	1,2 mg	1,8 mg	2,4 mg	3 mg
1,2 mg		0,95 (0,54; 1,58)	0,69 (0,38; 1,23)	0,64 (0,43; 0,96)
1,8 mg	1,04 (0,54; 1,84)		0,72 (0,4; 1,29)	0,67 (0,44; 1,01)
2,4 mg	1,44 (0,81; 2,58)	1,38 (0,76; 2,48)		0,93 (0,6; 1,43)
3 mg	1,55 (1,03; 2,32)	1,48 (0,98; 2,23)	1,07 (0,69; 1,64)	

*El grupo experimental es el de las filas y el comparador el de las columnas. [a9]Por ejemplo: Primera fila es el grupo de liraglutida 1.2 mg día que se evalúa vs liraglutida a dosis de 1.8,2.4 y 3 mg, en donde se evidencia ausencia de una diferencia de efecto comparada con la dosis 1.8 y 2.4mg puesto que cruzan el 1.

Fuente: Elaboración propia

Astrup A et al. 2009 (180) comparó el efecto de la liraglutida contra el orlistat. [a10]La dosis de 2,4 mg o mayor de liraglutida mostró ser significativamente superior al orlistat, como bien se evidencia a dosis de 3 mg [OR 4.02 (2.14, 7.52)].

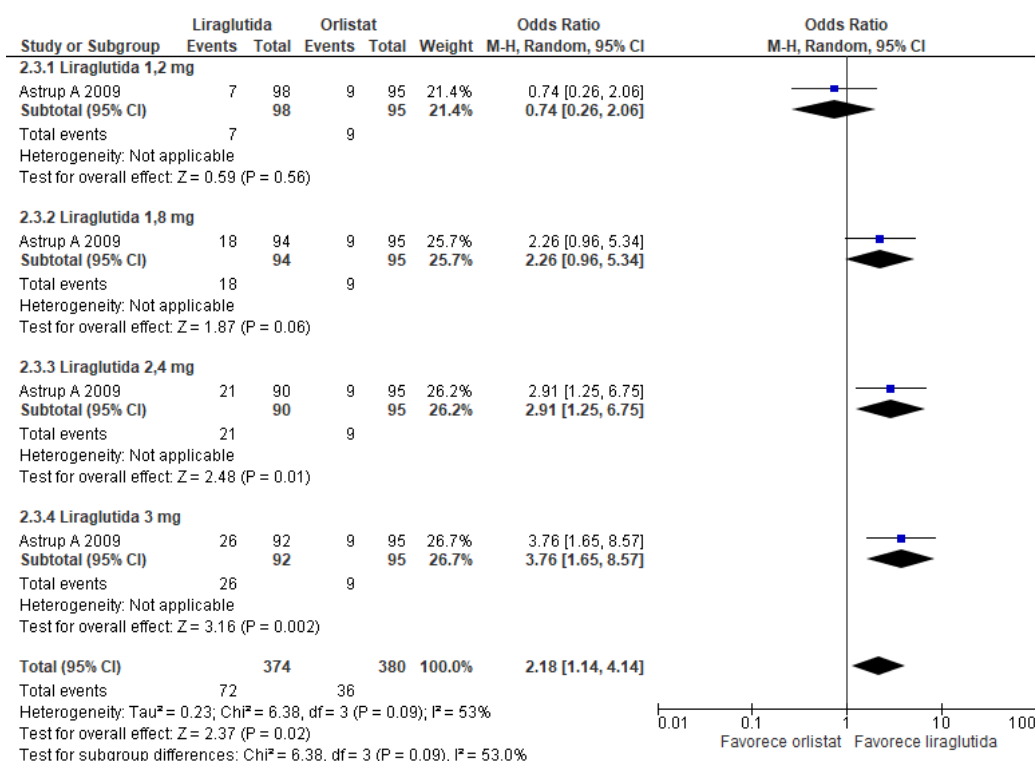
Figura 11. Pérdida de peso del 5% o más del peso basal. Liraglutida VS Orlistat.



Fuente: Elaboración propia del autor.

Este mismo estudio también exploró el efecto de la liraglutida sobre la proporción de pacientes que logra la pérdida de peso del 10% o más, con resultados similares.

Figura 12. Proporción de pacientes que logran la pérdida del 10% o más del peso. Liraglutida vs Orlistat.



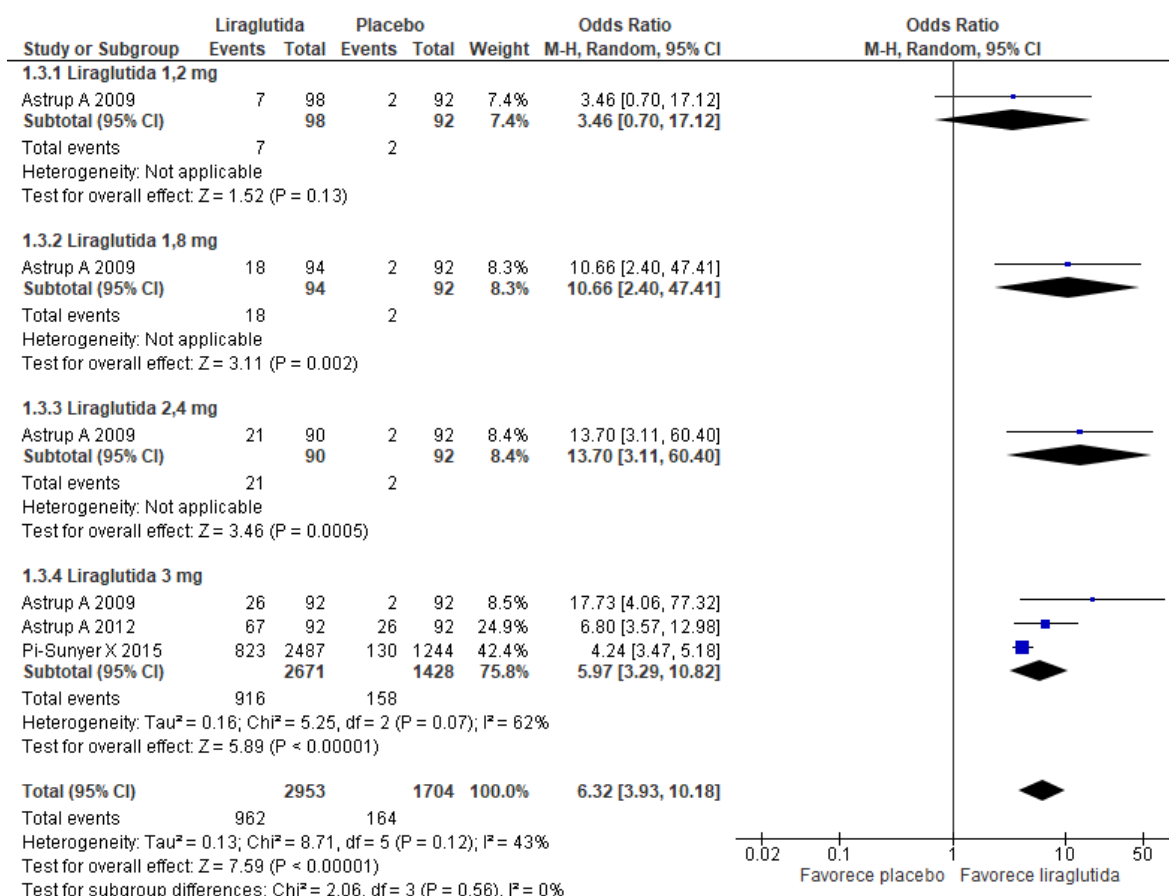
Fuente: Elaboración propia.

En las figuras 11 y 12 se puede evidenciar que dosis superiores a 2,4 mg muestran ser significativamente más eficaces que su comparador (orlistat). El meta-análisis realizado teniendo en cuenta todas las dosis evaluadas (incluso aquellas no significativamente superiores) mostró ser favorable al uso de la liraglutida. [a11]

Desenlace, proporción de pacientes con pérdida del 10% o más del peso basal

Tres estudios, Astrup A 2009 (180), Astrup A 201 (181) y Pi-Sunyer X 2015 (186), exploraron este desenlace. Se empleó un modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto de tratamiento teniendo en cuenta la heterogeneidad.

Figura 13. Proporción de pacientes con pérdida de peso del 10% o más, comparación de liraglutida y placebo



Fuente: elaboración propia.

Con excepción de la dosis de 1,2 mg todas las demás mostraron ser significativamente superiores para la liraglutida contra el placebo.

Otros desenlaces evaluados

Otros desenlaces también fueron evaluados por los estudios incluidos. La pérdida de peso a un año estudiada en el estudio de Astrup A et al. 2012 (181) [OR 6,80 (IC95% 3,57; 12,98) y a dos años [OR 5,41 (IC95% 2,41; 12,12)] mostró ser significativamente superior para el tratamiento con liraglutida comparada con el placebo.

Pi-Sunyer X et al. 2015 (186), incluyeron evaluación de los niveles de hemoglobina glicosilada, que mostraron una disminución significativa [diferencia de promedios -0.24 (IC95% -0,26; -0,22)] de sus niveles con el tratamiento con liraglutida comparada contra placebo.

Kolotkin RL et al. 2016 (188), exploraron [a12] también el efecto de la liraglutida comparado contra placebo sobre la calificación de la calidad de vida. El tratamiento con liraglutida conduce a una mejoría significativa de la calidad de vida en su componente mental [diferencia de promedios 0,90 (IC95% 0,88; 0,92)] y componente físico [diferencia de promedios 0,90 (IC95% 0,88; 0,92)], que fueron valorados a través de escala SF-36 en donde se evalúa funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental (188). [a13]

5.4.1.2 Pacientes con Intolerancia a los carbohidratos o diabetes

Kim SH et al. 2013, en su estudio [a14] exploraron el efecto de la liraglutida contra placebo en pacientes con obesidad e intolerancia a los hidratos de carbono (182). Se encontró una mayor proporción de pacientes manejados con liraglutida que lograron una proporción del cinco por ciento o más de pérdida de peso [OR 24,50 (IC95% 5,40; 111,14)]. No se encontró una diferencia significativa del efecto del tratamiento sobre la proporción de pacientes con pérdida de peso del 10% o más [OR 12,07 (IC95% 0,61; 237,03)].

Dos estudios, Davies MJ et al. (187) y Tanaka K et al. (184), [a15] exploraron el efecto de la liraglutida contra placebo en pacientes con diabetes. En el primero se exploró el efecto de la liraglutida comparada contra placebo a dos dosis diferentes (1,8 mg y 3 mg) sobre la proporción de pacientes que pierden el 5% o 10% del peso corporal, evidenciándose mayor eficacia a dosis mayores (3 mg). (187)

Tabla 10. Liraglutida a diferentes dosis VS placebo en pacientes con diabetes.

Desenlace	Comparación	Indicador
	Liraglutida 1,8 mg vs. Placebo	OR 2,63 (IC95% 1,71; 4,06)

Proporción de pacientes con 5% o más de pérdida de peso	Liraglutida 3 mg vs. Placebo	OR 4,35 (IC95% 2,97; 6,38)
	Liraglutida 3 mg vs. 1,8 mg	OR 1,65 (IC95% 1,18; 2,32)
Proporción de pacientes con 10% o más de pérdida de peso	Liraglutida 1,8 mg vs. Placebo	OR 1,88 (IC95% 1,03; 3,44)
	Liraglutida 3 mg vs. Placebo	OR 4,87 (IC95% 2,91; 8,15)
	Liraglutida 3 mg vs. 1,8 mg	OR 2,59 (IC95% 1,69; 3,98)

Davies MJ et al. (187).

Fuente: Elaboración propia.

Además, Fujioka K et al (189) en su estudio, evaluaron el impacto de la liraglutida contra placebo en pacientes con diabetes sobre la puntuación en escala de calidad de vida, encontrándose una relación positiva entre el uso de liraglutida y calidad de vida [diferencia de promedios 2,40 (IC95% 2,25; 2,55)].

Tanaka K et al, valoraron el efecto de la liraglutida comparada con metformina en pacientes con diabetes (184). No se encontró una diferencia significativa en pérdida de peso [diferencia de promedios -0,60 (IC95% -1,93; 0,73)], o en parámetros como el perímetro abdominal [diferencia de promedios -0,70 (IC95% -3,37; 1,97)] o la hemoglobina glicosilada [diferencia de promedios -0,05 (IC95% -0,51; 0,41)].

5.4.1.3 Pacientes con síndrome de ovario poliquístico

La evidencia disponible para pacientes con síndrome de ovario poliquístico se ha realizado mediante la comparación del manejo combinado de liraglutida y metformina. Jensterle Sever et al. 2014^[a16] (183), no encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% o más [OR 7,63 (IC95% 0,33; 177,14)]. Así mismo, no se reportaron diferencias en la pérdida de peso corporal

medida en kilogramos; [diferencia de promedios -0,70 (IC95% -1,92; 0,52)] o el índice HOMA [diferencia de promedios 0,00 (IC95% -0,47; 0,47)]. [a17]

Sin embargo, Jensterle et al, 2017 (191) [a18], en un estudio de mayor número muestral, compararon el uso de liraglutida 3 mg vs. liraglutida 1,2 mg más metformina 1.000 mg. El uso de la liraglutida a 3 mg mostró una mayor pérdida de peso que su uso combinado con la metformina [diferencia de promedios -2,70 (IC95% -5,04; -0,36)], pese a lo cual no se encontró diferencias significativas en los niveles de colesterol total [diferencia de promedios 0,30 (IC95% -0,08; 0,68)] o el índice HOMA [diferencia de promedios 1,40 (IC95% -0,97; 3,77)].

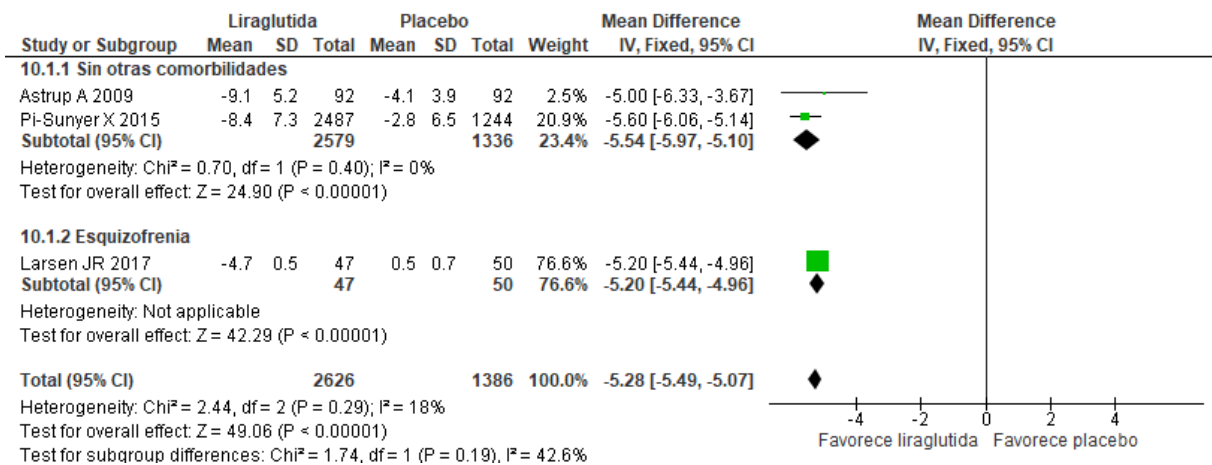
5.4.1.4 Pacientes con esquizofrenia

Larsen JR et al, 2017, quisieron evaluar el efecto de la liraglutida contra placebo en pacientes obesos y con esquizofrenia (192). Los kilogramos de peso perdidos, perímetro abdominal perdido [diferencia de promedios -4,50 (IC95% -4,76; -4,24)] y los niveles de la hemoglobina glicosilada [diferencia de promedios -0,26 (IC95% -0,26, -0,24)] mostraron ser significativamente inferiores en pacientes tratados con la liraglutida.

5.4.1.5 Liraglutida comparada contra placebo (todas las comorbilidades)

Se realizó una comparación del efecto del tratamiento independientemente de sus comorbilidades. El promedio de kilogramos de peso perdidos fue significativamente superior en los pacientes tratados con la liraglutida.

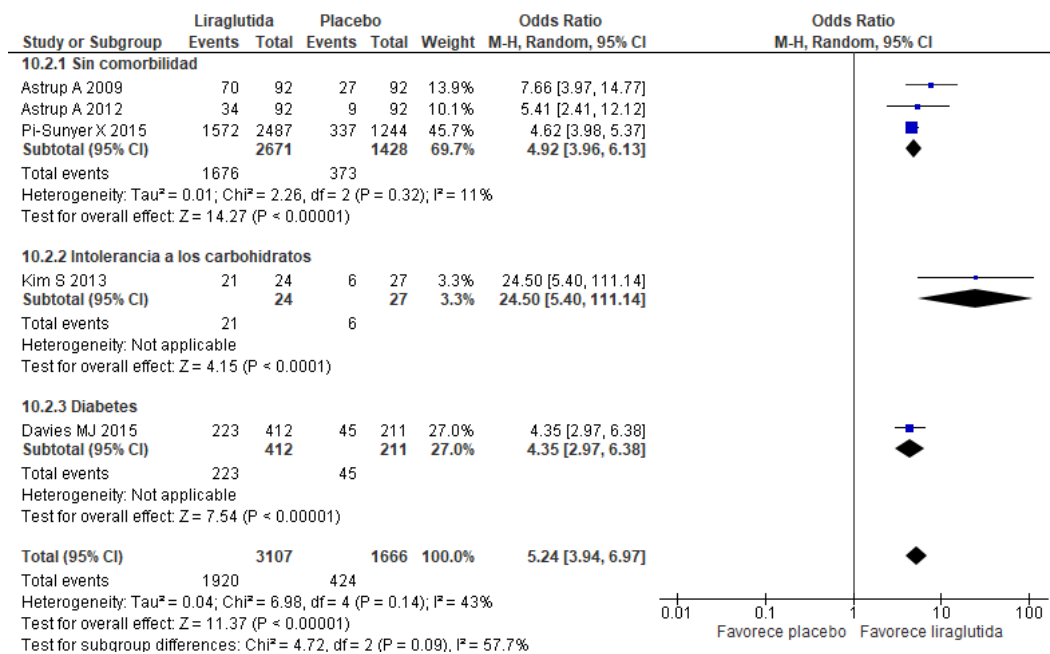
Figura 14. Promedio de peso perdido, liraglutida contra placebo (con y sin comorbilidades).



Fuente: Elaboración propia del autor.

Dado que la heterogeneidad no mostró ser estadísticamente significativa se utilizó un modelo de efectos fijos para la estimación del efecto del tratamiento. En el contexto de un modelo de efectos aleatorios el resultado fue similar demostrando mayor promedio de peso perdido en el grupo de liraglutida [diferencia de promedios -5.30 (IC95% -5.58, -5.03)]. [a19] Se exploró además el efecto de liraglutida [contra] placebo sobre la proporción de pacientes con pérdida del cinco por ciento del peso corporal, evidenciando superioridad significativa en el grupo de intervención (liraglutida).

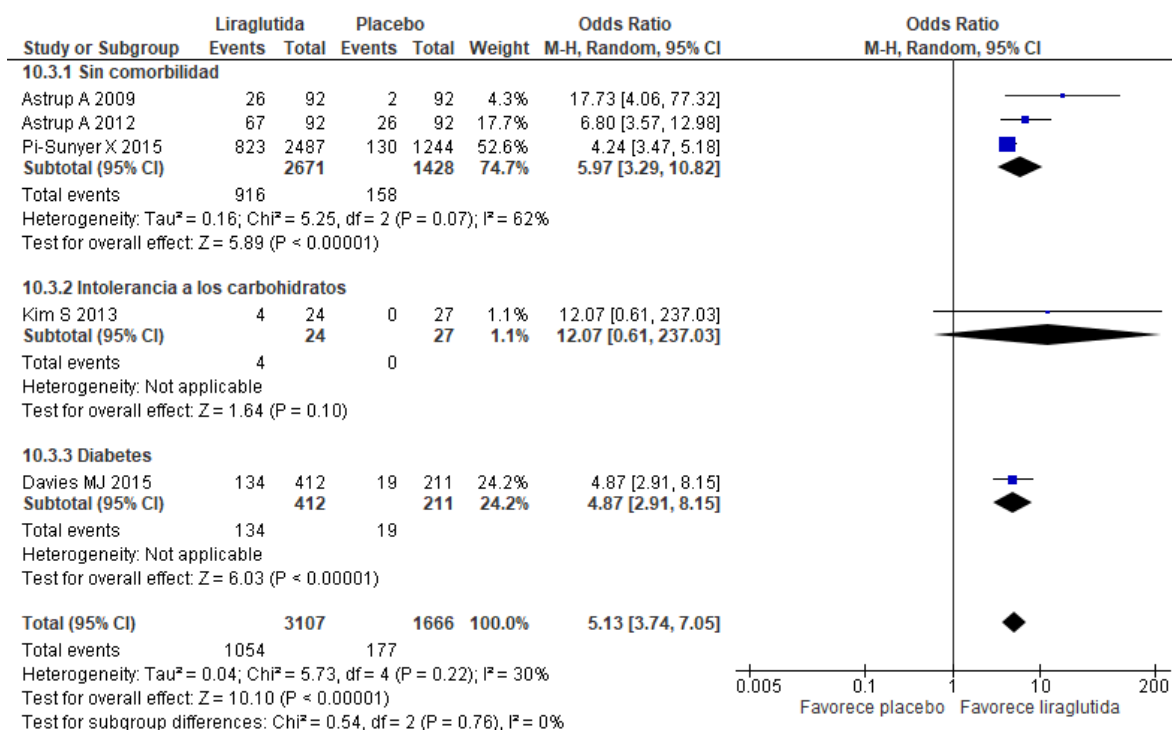
Figura 15. Liraglutida contra placebo, proporción de pacientes con pérdida del 5% del peso (con y sin comorbilidades).



Fuente: Elaboración propia.

Así mismo se encontró que el manejo con liraglutida condujo a un incremento significativo de la proporción de pacientes que logran la pérdida del 10% o más del peso corporal independientemente de presentar o no comorbilidad asociada, a excepción del grupo con intolerancia a los carbohidratos en donde no se evidencia diferencia entre placebo y liraglutida.

Figura 16. Proporción de pacientes que pierden el 10% o más del peso corporal, liraglutida contra placebo (con o sin comorbilidades).

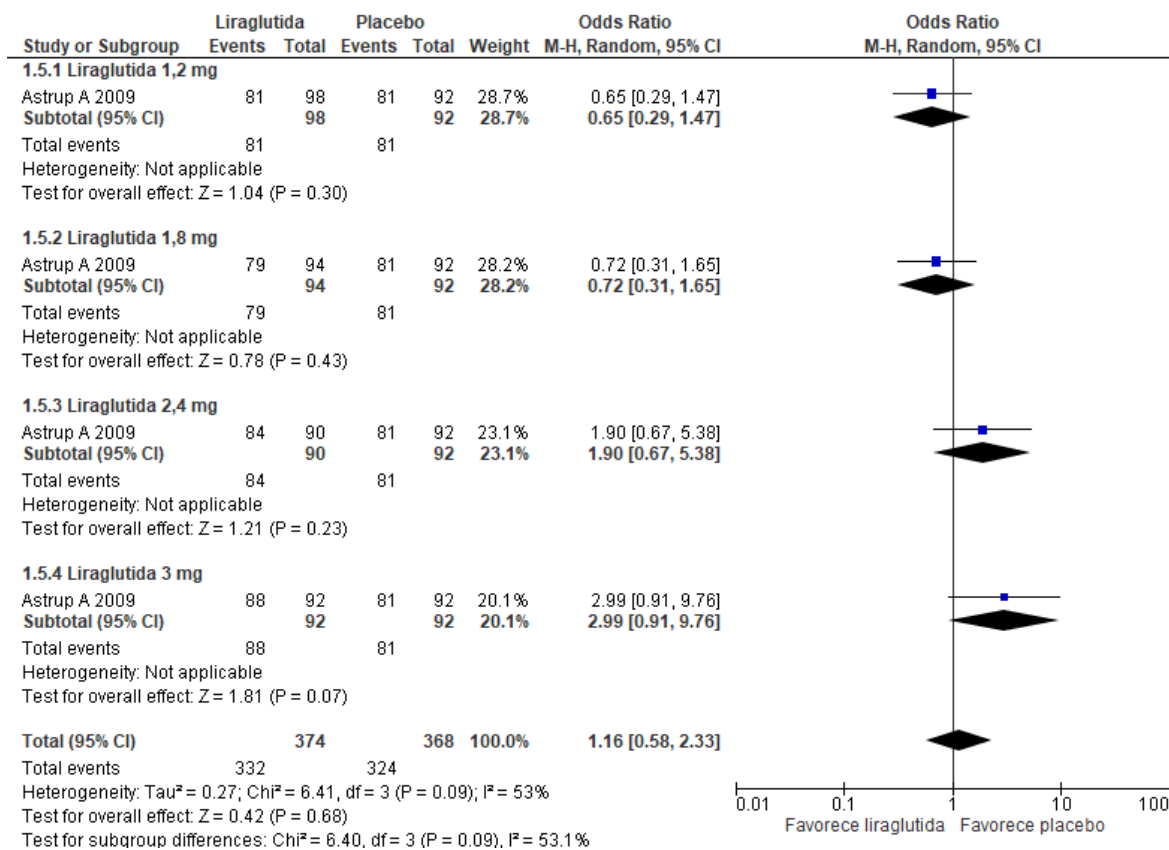


Fuente: Elaboración propia.

5.4.1.6 Reacciones adversas

No se encontró evidencia de una proporción significativamente mayor de reacciones adversas en pacientes que reciben el manejo con liraglutida comparada contra placebo, las cuales en su mayoría fueron de tipo gastrointestinal, dosis-dependiente, siendo los principales, náuseas y vómitos.

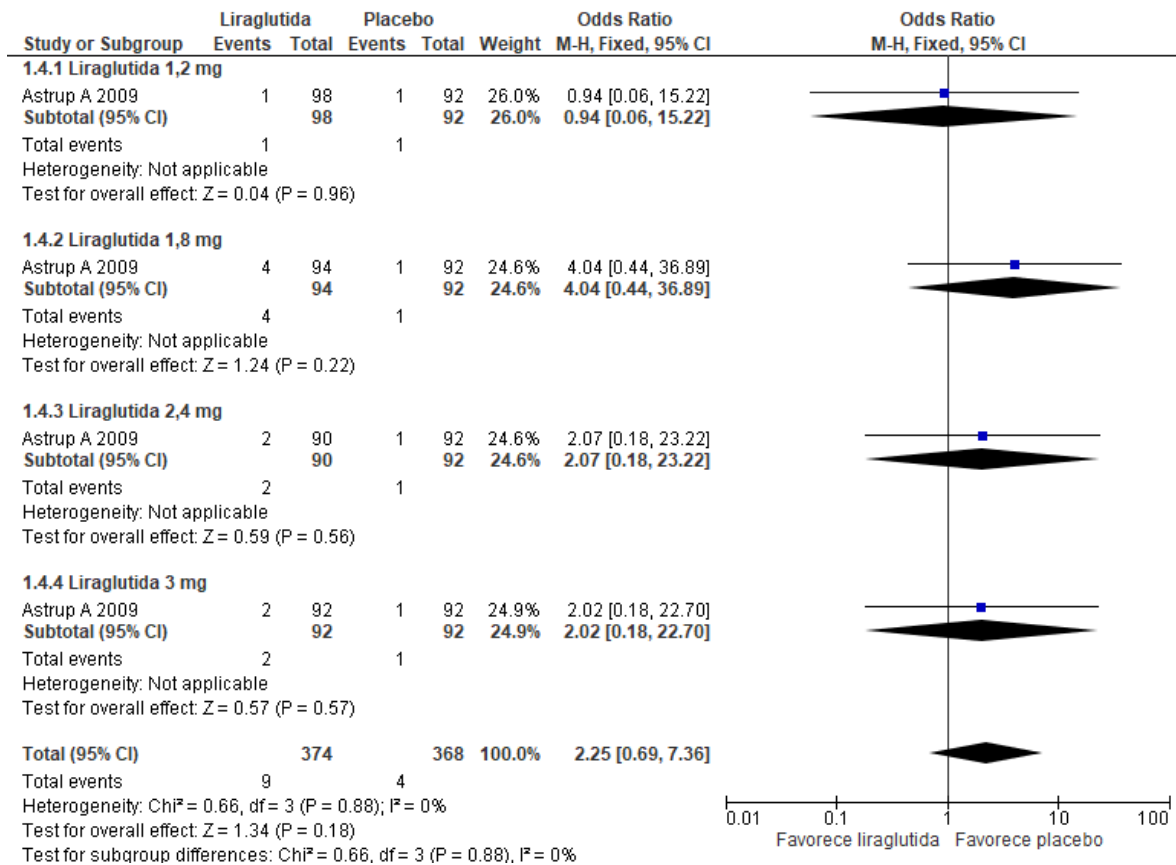
Figura 17. Cualquier reacción adversa, liraglutida contra placebo.



Fuente: Elaboración propia.

Tampoco se encontró evidencia de una mayor proporción de eventos adversos severos como consecuencia del uso de la liraglutida, los cuales no fueron especificados en el estudio.

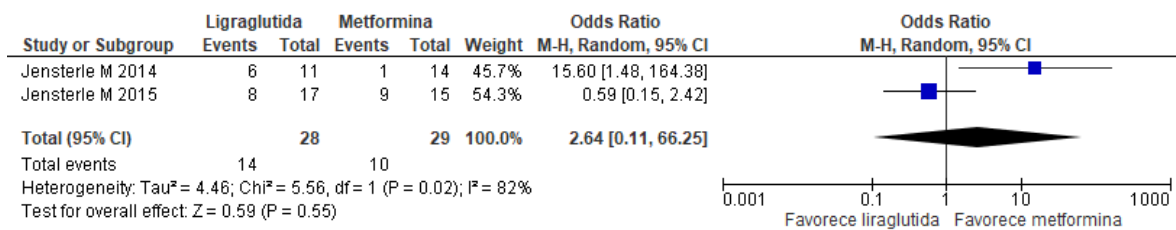
Figura 18. Reacciones adversas severas, liraglutida contra placebo.



Fuente: Elaboración propia.

En comparación con la metformina no se documentó una diferencia significativa en la proporción de eventos adversos (183)(185)[a21],[a22]

Figura 19. Reacciones adversas, liraglutida vs. metformina.



Fuente: Elaboración propia.

Finalmente, en los estudios incluidos no se documentó una proporción de eventos adversos significativamente superior comparados con placebo o metformina independientemente de la comorbilidad que se evaluó.

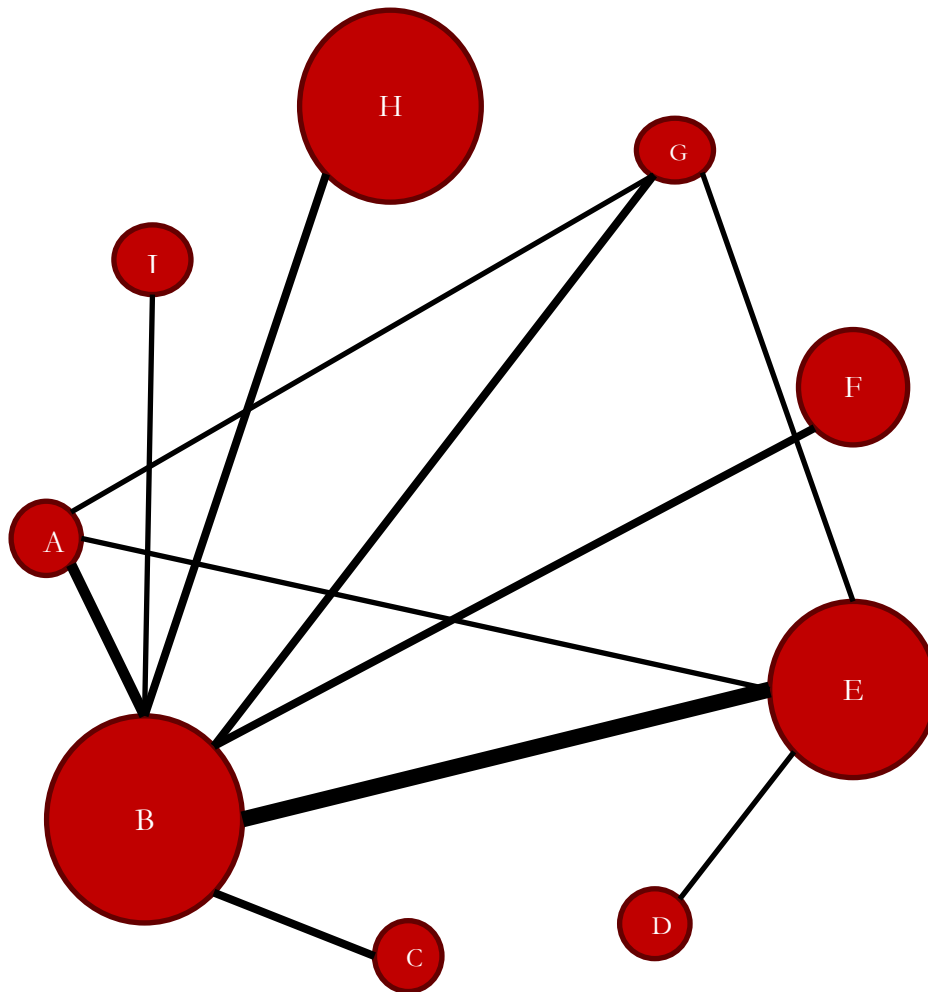
5.4.2 Comparación indirecta

Teniendo en cuenta que no se encontró evidencia directa que permitiera la comparación de la liraglutida con otros tratamientos, se realizó una comparación aplicando métodos de meta-análisis en red sobre el desenlace “personas que logran la pérdida del 5% o más de su peso corporal”. En esta sección se presentan los resultados de esta comparación.

5.4.2.1 Geometría de la red

Se construyó una figura para la evaluación de la red de estudios. Los nodos de la figura representan el tamaño muestral para cada comparador, cuando existen estudios que presentan comparaciones directas se establecen líneas o conexiones entre ellos

Figura 20. Geometría de la red.



Abreviaturas. A: Orlistat, B: Placebo, C: Exenatide, D: Metformina, E: Liraglutida, F: Bupropion, G: Topiramato/fentermina, H: Lorcaserina, I: Naltrexona/bupropion

Fuente: Elaboración propia

Se encontró un mayor tamaño muestral para los estudios con liraglutida y placebo como comparadores de tratamientos. Los estudios con metformina, exenatide y bupropión fueron los de menor tamaño muestral.

5.4.2.2 Comparación de tratamientos

Se evaluó el efecto de los tratamientos a través de comparaciones directas e indirectas. A continuación, se presentan los resultados de la comparación indirecta sobre la proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% o más.

Tabla 11. Comparación de los distintos tratamientos en pacientes con sobrepeso y obesidad. Proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% o más.

Tratamiento	Orlistat	Placebo	Exenatide	Mefortmina	Liraglutida	NB	Bupropion	TP/F	Lorcaserina
Orlistat		0,7	1,03	4,79	0,22	0,24	0,52	0,1	0,46
IC95%		0,51; 0,97	0,65; 1,63	0,62; 36,96	0,18; 0,28	0,20; 0,30	0,38; 0,72	0,01; 0,14	0,38; 0,57
Placebo	1,17		0,84	4,03	0,19	0,21	0,44	0,2	0,56
IC95%	0,95; 1,44		0,68; 1,03	0,52; 4,92	0,17; 0,21	0,18; 0,25	0,33; 0,58	0,16; 0,26	0,46; 0,68
Exenatide	0,96	0,59		4,64	0,2	0,25	0,5	0,1	1,03
IC95%	0,61; 1,52	0,38; 0,90		0,58; 37,03	0,13; 0,30	0,16; 0,39	0,31; 0,83	0,06; 0,17	0,65; 1,63
Metformina	0,2	3,17	0,21		0,04	0,05	0,11	0,02	0,1
IC95%	0,027; 1,60	0,40; 24,63	0,02; 1,71		0,005; 0,33	0,07; 0,39	0,01; 0,85	0,003; 0,18	0,01; 0,2
Liraglutida	4,35	5,4	4,49	20,89		1,08	2,29	0,49	0,22
IC95%	3,56; 5,32	4,81; 6,05	2,94; 6,86	2,72; 139,90		0,95; 1,23	1,74; 3,01	0,39; 0,61	0,18; 0,28
NB	4,02	4,77	4,15	19,28	0,92		2,11	0,45	0,24
IC95%	3,23; 4,99	4,24; 5,49	2,69; 6,39	2,51; 147,83	0,80; 1,05		1,58; 2,81	0,35; 0,57	0,2; 0,3
Bupropion	1,9	2,25	1,96	9,11	0,43	0,47		0,21	0,11
IC95%	1,37; 2,62	1,71; 2,98	1,19; 3,21	1,17; 70,90	0,33; 0,57	0,35; 0,63		0,15; 0,30	0,08; 0,15
TP/F	4,12	5	9,14	42,46	2,03	2,2	4,65		0,53
IC95%	2,6; 6,53	3,98; 6,28	5,14; 14,64	5,49; 328,44	1,65; 2,55	1,72; 2,81	3,3; 6,55		0,41; 0,70
Lorcaserina	16,45	9,29	16,98	78,88	3,77	4,09	8,64	1,85	
IC95%	12,86; 21	7,83; 11,02	16,84; 26,5	10,25; 606	3,17 ;4,44	3,37; 4,96	6,37; 11,37	1,45; 2,43	

*El tratamiento de las filas fue el grupo experimental. TP/F: topiramato/fentermina, NB: naltrexona/bupropion

Por ejemplo: Primera fila es el grupo de orlistat que se compara contra los demás medicamentos, en donde se evidencia que liraglutida, NB, bupropion, TP/F y lorcaserina presentan mayor proporción de pacientes con pérdida de peso corporal del 5% o más, mientras que no se encuentra diferencia comparado con exenatida y metformina puesto que cruza el 1.

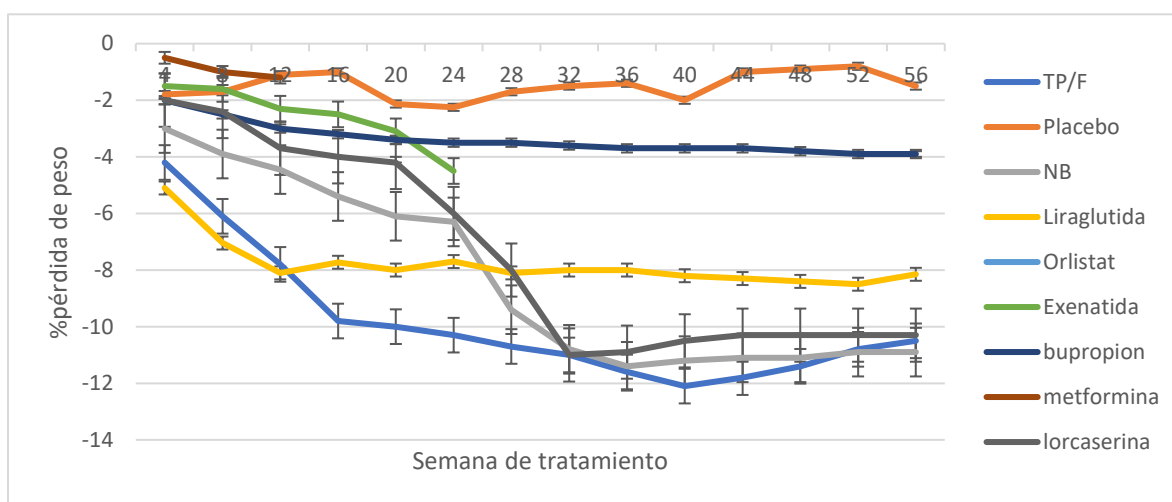
Fuente: Elaboración propia.

Sobre la proporción de pacientes con pérdida del 5% o más de su peso corporal, la liraglutida mostro ser superior a todos los comparadores con excepción de lorcaserina y topiramato/fentermina que mostraron mayor eficacia. En relación con la naltrexona/bupropión no se encontraron diferencias significativas en el efecto del tratamiento. Contra placebo la metformina no muestra eficacia significativa. Orlistat sólo mostró similar eficacia a la exenatida y a la metformina, contra los demás comparadores mostró ser inferior. La exenatida y la metformina no son superiores a ningún tratamiento.

La combinación de naltrexona/bupropión es superior a todos los tratamientos excepto en la comparación contra liraglutida, topiramato/fentermina y lorcaserina. La lorcaserina es superior a todos los tratamientos.

Se realizó también una exploración del porcentaje de peso perdido con cada uno de los tratamientos.

Figura 21. Porcentaje de pérdida de peso perdido vs peso basal durante las semanas de tratamiento. [a23]



Fuente: Elaboración propia.

Los datos reportados anteriormente evidencian que la mayor pérdida de peso se produce entre las 12 y 24 semanas luego de iniciado el tratamiento. Para el topiramato/fentermina y lorcaserina se produce una recuperación de peso posterior al peso máximo perdido, aunque la pérdida continúa siendo significativa.

5.4.2.3 Reacciones adversas

Se exploraron las reacciones adversas totales y severas reportadas en los estudios incluidos.

Tabla 12. Comparación de todas las reacciones adversas al tratamiento

Tratamiento	Orlistat	Placebo	Exenatide	Metformina	Liraglutida	Bupropion	TP/F	Lorcaserina	NB
Orlistat		0,34	1,57	0,91	0,1	0,62	3,43	1,22	0,07
IC95%		0,28;0,41	0,89;2,75	0,42;2,04	0,08;0,13	0,45;0,85	2,45;4,79	0,81;1,63	0,06;0,09
Placebo	2,88		4,53	2,67	0,31	1,8	9,9	3,52	0,22
IC95%	2,38;3,48		2,65;2,76	1,22;5,81	0,27; 0,35	1,37;2,36	7,39;13,2	2,77;4,48	0,18;0,22
Exenatide	0,63	0,22		0,58	0,06	0,5	2,18	0,77	0,04
IC95%	0,33;1,16	0,12;0,37		0,23; 1,5	0,04; 0,11	0,31; 0,83	1,19; 3,99	0,43;1,38	0,02;0,08
Metformina	1,03	0,37	1,69		0,11	0,67	3,7	1,31	0,08
IC95%	0,48;2,38	0,17;0,81	0,73; 4,33		0,05;0,25	0,29;1,52	1,6;8,44	0,58;2,95	0,003;0,18
Liraglutida	9,22	3,19	14,51	8,55		5,76	31,69	11,28	0,7
IC95%	7,56;11,24	2,84;3,59	8,45;24,9	3,92;18,6		4,37;7,6	23,5;42,9	8,81;14,41	0,58;0,84
Bupropion	1,59	0,55	2,51	1,48	0,17		5,49	1,95	0,12
IC95%	1,13; 2,19	0,42; 0,97	1,39;4,55	0,65; 3,35	0,13; 0,22		3,74; 8,1	1,18;2,76	0,09;0,16
TP/F	0,29	0,1	0,45	0,26	0,03	0,18		0,35	0,02
IC95%	0,20; 0,40	0,08; 0,13	0,25; 0,83	0,11; 0,61	0,02; 0,04	0,12; 0,26		0,24;0,51	0,01;0,03
Lorcaserina	0,81	0,28	1,28	0,75	0,08	0,51	1,32		0,06
IC95%	0,61;1,09	0,22; 0,36	0,72; 2,29	0,33; 1,69	0,06; 0,11	0,36; 0,72	0,90; 1,96		0,04;0,08
NB	0,81	0,29	1,32	0,77	0,09	0,52	2,88	15,96	
IC95%	0,61; 1,04	0,25; 0,33	0,76; 2,28	0,35; 1,7	0,07; 0,10	0,39; 0,7	2,11; 3,93	12,07;21,1	

Abreviaturas: TP/F: topiramato/fentermina, NB: naltrexona/bupropion.

Fuente: Elaboración propia.

La lorcaserina no evidenció una mayor tasa de eventos adversos comparada contra otros tratamientos; en relación con el orlistat, el placebo, la liraglutida, bupropión y naltrexona/bupropión producen una menor proporción de eventos adversos. La liraglutida mostró mayor aparición de eventos adversos vs los demás tratamientos excepto en su comparación contra la naltrexona/bupropión.

Se exploraron también las proporciones de reacciones adversas severas.

Tabla 13. Reacciones adversas severas

Tratamiento	Orlistat	Placebo	Exenatide	Metformina	Liraglutida	Bupropion	TP/F	Lorcaserina	NB
Orlistat		3,35	17,27	3,11	3,47	0,45	2,73	8,18	79,89
IC95%		2,56;4,39	2,37;125,7	0,40;24,1	2,69;4,48	0,32;0,63	1,81;4,12	4,2;15,88	29,27;218
Placebo	0,29		5,04	0,91	1,01	0,13	0,74	2,47	23,33
IC95%	0,22;0,38		0,69;36,54	0,11;7,01	0,81;1,26	0,08;0,18	0,54;1,18	1,27;4,49	8,61;63,16
Exenatide	0,1	0,19		0,18	0,2	0,5	0,1	0,47	4,26
IC95%	0,01;0,42	0,02;1,4		0,01;3,07	0,13; 0,30	0,31; 0,83	0,06; 0,17	0,1;3,75	0,47;38,65
Metformina	0,2	3,17	0,21		0,2	0,02	0,15	2,62	25,61
IC95%	0,027; 1,60	0,40; 24,63	0,02; 1,71		0,09;1,45	0,01;19	0,02;1,17	0,31;22,04	2,67;245
Liraglutida	0,28	0,96	4,97	0,89		0,13	0,78	24,18	343,3
IC95%	0,22;0,37	0,77;1,20	0,68;35,9	0,11;6,90		0,09;0,17	0,54;1,15	3,38;173,1	126,1;934,2
Bupropion	2,21	7,56	38,17	6,89	7,67		6,1	1,4	176,5
IC95%	1,56;3,12	5,48;10,4	5,2;279,9	0,88;53,6	5,63;10,44		3,88;9,43	0,56;3,5	63,8;488,9
TP/F	0,36	1,16	6,3	1,13	1,26	0,16		2,97	29,18
IC95%	0,24;0,54	0,69;1,71	0,85;46,8	0,14;8,9	0,84;1,85	0,1;0,25		1,45;6,13	10,28;82,7
Lorcaserina	0,12	0,41	2,11	0,38	0,42	0,05	0,33		9,76
IC95%	0,06;0,23	0,21;0,8	0,26;16,8	0,04;3,2	0,22;0,8	0,02;0,1	0,17;0,68		3,04;31,3
NB	0,01	0,04	0,21	0,03	0,04	0,005	0,03	0,1	
IC95%	0,004;0,03	0,01;0,11	0,1;1,95	0,004;0,37	0,01;0,11	0,002;0,01	0,01;0,09	0,03;0,32	

Abreviaturas: TP/F: topiramato/fentermina, NB: naltrexona/bupropion.

Fuente: Elaboración propia.

En comparación contra placebo, sólo orlistat mostró una mayor proporción de eventos adversos severos. Las frecuencias más bajas de eventos adversos severos se presentaron de manera ligeramente significativa con la naltrexona/bupropión.

6. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis con el fin de evaluar el efecto de la liraglutida en el manejo de personas con sobrepeso y obesidad. En esta sección se discutirán los resultados obtenidos.

6.1 RACIONALIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA OBESIDAD

El impacto de la obesidad sobre la salud pública ha hecho que se exploren todas las alternativas de manejo posibles. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados ha permitido el desarrollo de herramientas farmacológicas dirigidas a la pérdida de peso, buscando [a24] un medicamento que sea eficaz pero que también sea seguro (201). Un ejemplo habitualmente utilizado es el de la sibutramina que en su momento se consideró un medicamento adecuado para el control del sobrepeso y la obesidad, pero que tuvo que ser retirado del mercado por su alta proporción de eventos adversos severos (202). En la actualidad, el desarrollo de medicamentos para esta indicación busca un alto grado de especificidad en su mecanismo de acción para evitar el desarrollo de eventos adversos indeseables y mejorar el perfil de seguridad .

El tratamiento de la obesidad se basa en el impacto sobre tres ejes [a25] principales que son cambios en el estilo de vida, farmacoterapia y terapias quirúrgicas, cada uno de ellos con ventajas y desventajas. En primer lugar, se encuentran las modificaciones en el estilo de vida que incluyen regímenes dietarios hipocalóricos y el inicio de la actividad física, en promedio se reporta que ellos pueden lograr una reducción de hasta 8 kg en 6 meses y una pérdida a dos años de al menos 6 kg, sin embargo, uno de sus inconvenientes deriva de la adherencia a este tratamiento (203). Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la obesidad muestran un perfil relativamente inferior en términos de peso perdido en promedio pero con una mejor adherencia (204). En términos de eficacia la cirugía bariátrica es el mejor tratamiento, ella ayuda a mejorar parámetros metabólicos y cardiovasculares. Sus efectos secundarios y las barreras de acceso son probablemente los motivos por los cuales no se realiza de forma rutinaria en todas las personas con obesidad (205).

La farmacoterapia contemporánea para el control de la obesidad muestra ser una opción viable. Si bien las modificaciones en el estilo de vida siguen siendo un pilar fundamental en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, el uso de medicamentos es una herramienta adicional que puede contribuir a facilitar las metas de tratamiento (206). La evidencia científica disponible en la actualidad soporta su uso en términos de plausibilidad biológica y eficacia (207), requisitos fundamentales en el pensamiento causal (208). En este estudio se ha comparado de forma directa la liraglutida contra placebo y orlistat, mostrando beneficios significativos en términos de la reducción de peso. Así mismo se realizó una comparación indirecta que permitió la evaluación de su eficacia contra otros tratamientos, en donde se evidencia que junto a la lorcaserina y topiramato/fentermina, presentan beneficios superiores sobre otros tratamientos.

6.2 EFECTO DEL TRATAMIENTO [a26]

Los resultados de la comparación directa realizada en este estudio mostraron beneficios significativamente superiores de la liraglutida contra placebo, orlistat y metformina. El perfil farmacológico de la liraglutida es favorable sobre otros medicamentos similares, mostrando un mejor efecto sobre la pérdida de peso (209, 210), esto explica los mejores resultados de la liraglutida comparada con la exenatida.

Debido a la falta de evidencia científica producto de comparaciones directas, se realizó un análisis indirecto. A través de este se logró acceder a una comparación entre los diferentes tratamientos disponibles en la actualidad dirigidos a la pérdida de peso. Aunque la evidencia científica producto de la comparación indirecta en meta-análisis puede variar de la directa, es útil para exploración de tratamientos (211); como resultado de este análisis se encontró que la lorcaserina y la combinación topiramato/fentermina podrían ser superiores a la liraglutida. Sin embargo, estos medicamentos son superiores a las demás opciones evaluadas y disponibles en la actualidad. Futuros estudios deberán realizar una comparación directa del efecto de tratamiento que confirmen estos resultados.

En este estudio se quisieron comparar las proporciones de eventos adversos totales y severos en los pacientes incluidos en los tratamientos, algunos medicamentos reportaron la proporción de eventos adversos [a27], sin embargo, se trata de estudios con un bajo tamaño muestral, por lo que no se pueden extrapolar los resultados de manera certera. Nuevos estudios deberán evaluar la seguridad de los

tratamientos mediante la búsqueda directa de reportes de eventos adversos en bases de datos especializadas para este fin. El tamaño muestral y la heterogeneidad en la información de las reacciones, así como la comparación indirecta realizada puede explicar, al menos en parte, las diferencias identificadas en el reporte de estos eventos adversos. Sin embargo, la información presentada en el presente estudio, sirve como referencia para la toma de decisiones por parte del médico tratante, más aún cuando lo más importante es producir el mínimo daño con las intervenciones. Estudios de evaluación de adherencia farmacológica han identificado que la farmacoterapia en casos de sobrepeso y obesidad es en general bien tolerada, particularmente con los nuevos agentes farmacológicos (212).

Las herramientas farmacológicas son uno de los ejes de tratamiento de la obesidad, pero no son el único. La evaluación de los pacientes de forma integral teniendo en cuenta la necesidad de modificar la dieta, actividad física, aspectos emocionales y contexto familiar son igualmente importantes. Estos aspectos deben ser tenidos en cuenta en la indicación del tratamiento.

6.3 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este trabajo tiene algunas limitaciones. Una de ellas deriva de la propia naturaleza metodológica de la revisión sistemática. Dado que sus fuentes de información son secundarias, las fuentes de error y limitaciones propias de los estudios incluidos la afectan también. Como fuentes de sesgo en los estudios incluidos se encontraron con la ausencia de cegamiento tanto para los participantes como para los evaluadores. A pesar de ello se trata de una buena aproximación para la evaluación de los efectos de tratamiento, es importante tener en cuenta que estas fuentes de sesgo deben hacer que los resultados se asuman con cautela, dado que podría ocurrir una sobre-estimación del efecto de tratamiento. Otro sesgo es el de la financiación de los estudios, sin embargo, un meta-análisis reciente que analizó el efecto de tratamiento comparando estudios con o sin financiación de la industria farmacéutica, no encontró que este conduzca a una alteración de los resultados del estudio (213).

Otra limitación [a28] del estudio podría derivar del idioma de los estudios incluidos (inglés y español), es posible que existan ensayos clínicos publicados en otros idiomas en los cuales se presenten resultados diferentes a los encontrados en esta revisión , sin embargo, en buena medida la literatura científica se escribe y publica en inglés.

En esta revisión sistemática y meta-análisis se emplearon métodos de comparación directa e indirecta. Es importante tener en cuenta que, la comparación indirecta es un método imperfecto para la estimación de efectos de tratamiento; si bien permite la obtención de información de valor para la comparación de varios tratamientos, especialmente cuando no existen evaluaciones específicas cabeza a cabeza, también pueden tener fuentes ^[a29]de error derivadas de sus propios métodos de realización (214).

7. CONCLUSIONES

- Existe evidencia científica que evalúa el efecto del tratamiento de la liraglutida contra placebo y otros medicamentos utilizados en el manejo del sobrepeso y la obesidad.
- La liraglutida es superior al placebo en términos de pérdida de peso, **proporción de personas que pierden el 5% o 10% del peso basal.** [a30]
- En pacientes con obesidad sin comorbilidades la liraglutida es superior al placebo en términos de kilogramos de peso perdido y proporción de pacientes que logran reducir en 5% o 10% del peso basal.
- No existe suficiente evidencia que permita determinar la mejor dosis de liraglutida. Aparentemente dosis de 2,4 mg y 3 mg, muestran mejores efectos terapéuticos, aunque estas podrían estar relacionadas con una mayor proporción de eventos adversos.
- La naltrexona/bupropión muestra resultados similares a la liraglutida, mientras que la combinación de topiramato/fentermina y la lorcaserina son superiores a éste medicamento. Futuros ensayos clínicos en comparación de cabeza a cabeza, son necesarios y podrán validar estos resultados.
- No existe evidencia de **reacciones adversas de diferente intensidad superiores** [AMMV31] con el manejo con liraglutida comparadas con placebo.
- La liraglutida puede ser utilizada como herramienta terapéutica farmacológica en pacientes con sobrepeso y obesidad en el contexto de un estilo de vida dirigido a la actividad física y alimentación saludables.

8. RECOMENDACIONES

- La liraglutida puede ser utilizada como tratamiento farmacológico de primera línea en el manejo del sobrepeso y obesidad.
- Es importante realizar estudios en población colombiana con o sin comorbilidades con el fin de explorar si existen o no alteraciones en el efecto terapéutico reportado.
- Nuevos estudios deberán explorar los efectos del tratamiento de liraglutida comparada directamente con otros tratamientos, particularmente lorcaserina y fentermina/topiramato, los cuales muestran los mejores efectos terapéuticos.
- Estudios futuros deberán explorar en bases de datos de reacciones adversas de todos los países con el fin de evaluar la seguridad farmacológica de la liraglutida teniendo en cuenta la seguridad post-mercadeo. [AMMV32]

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Klaauw AA, Farooqi IS. The Hunger Genes: Pathways to Obesity. Cell [Internet]. 2015 Mar;161(1):119–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867415002615>
2. World health organization. Obesity (body mass index ≥ 30),age-standardized (%) Estimates by country [Internet]. 2015. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2450A?lang=en>
3. World health organization. Obesity and overweight [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 29]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. Lancet [Internet]. 2016 Apr;387(10026):1377–96. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361630054X>
5. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief [Internet]. 2015 Nov;(219):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633046>
6. Ministerio de la Protección Social. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010. Ensin. 2011;1–512.
7. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. Diabetes, Obes Metab [Internet]. 2015 Nov;17(11):1021–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12502>
8. Nigatu YT, Reijneveld SA, de Jonge P, van Rossum E, Bültmann U. The Combined Effects of Obesity, Abdominal Obesity and Major Depression/Anxiety on Health-Related Quality of Life: the LifeLines Cohort Study. Stengel A, editor. PLoS One [Internet]. 2016 Feb 11;11(2):e0148871. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0148871>
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013

- AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jul;63(25):2985–3023. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713060300>
10. Sarmiento Quintero F, Ariza AJ, Barboza García F, Canal de Molano N, Castro Benavides M, Cruchet Muñoz S, et al. [Overweight and obesity: review and update]. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2016;46(2):131–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28704023>
 11. 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* [Internet]. 2015 Feb;100(2):342–62. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-3415>
 12. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr* [Internet]. 2017 Aug;30(3):202–10. Available from: <http://spectrum.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/ds16-0026>
 13. Du Q, Wang Y-J, Yang S, Zhao Y-Y, Han P. Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther* [Internet]. 2014 Nov 12;31(11):1182–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-014-0164-2>
 14. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract* [Internet]. 2017 Mar;3(1):3–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/osp4.84>
 15. Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y alimentos. Liraglutide [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 29]. Available from: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
 16. Maurer S. Weight Management in Primary Care. *Visc Med* [Internet]. 2016;32(5):342–6. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000450667>
 17. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2015 Jul 4;33(7):673–89. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-014-0243-x>
 18. Sharma AM, Iacobellis G. Treatment of Obesity: A Challenging Task. In: *Obesity and the Kidney*

- [Internet]. Basel: KARGER; 2006. p. 212–20. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000095331>
19. Hocking S, Dear A, Cowley MA. Current and emerging pharmacotherapies for obesity in Australia. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 Aug; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871403X17300650>
 20. Gadde KM, Pritham Raj Y. Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2017 May 4;17(5):34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-017-0859-2>
 21. Cangyilhem G. Lo normal y lo patológico. Primera. Buenos Aires: México Siglo XXI; 1986 p.
 22. Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. Methods used by the Hippocratic physicians for weight reduction. Vol. 28, *World Journal of Surgery*. 2004. p. 513–7.
 23. Eknayan G. A History of Obesity, or How What Was Good Became Ugly and Then Bad. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(4):421–7.
 24. Komaroff M. For Researchers on Obesity: Historical Review of Extra Body Weight Definitions. Vol. 2016, *Journal of Obesity*. 2016.
 25. Hyun, H, Lee, H, Ro, Y, Gray, HL, Song K. Body image, weight management behavior, nutritional knowledge and dietary habits in high school boys in Korea and China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(5):923–30.
 26. World health organization. Obesity and overweight [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
 27. Centers for disease control and prevention. Defining Adult Overweight and Obesity [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html>
 28. Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, Fonarow GC. The Obesity Paradox in the Elderly: Potential Mechanisms and Clinical Implications. Vol. 25, *Clinics in Geriatric Medicine*. 2009. p. 643–59.
 29. Jung, CH, Lee, WJ SK. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med*. 2017;32(4):611–21.

30. Brietzke S. A personalized approach to metabolic aspects of obesity. *Mt Sinai J Med*. 2010;77(5):499–510.
31. Choi K. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1054–60.
32. World health organization. Obesity and overweight [Internet]. 2003 [cited 2017 Aug 19]. Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfes_obesity.pdf
33. Forrest, KYZ, Leeds, MJ, Ufelle A. Epidemiology of Obesity in the Hispanic Adult Population in the United States. *Fam Community Heal*. 2017;40(4):291–7.
34. Congreso de la República de Colombia. Ley 1355 del 2009 [Internet]. Diario Oficial No. 47.502 de 14 de octubre de 2009. 2009. Available from: http://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/ley_1355_2009.htm
35. Acosta K. La obesidad y su concentración según nivel socioeconómico en Colombia. Vol. 1, Documentos de trabajo sobre economía regional. 2012. 1-48 p.
36. Navarro Lechuga E, Vargas Moranth R. Prevalencia de obesidad en adultos del municipio de Soledad (Atlántico, Colombia), 2010 TT - Prevalence of obesity in adults in the municipality of Soledad (Atlántico, Colombia), 2010. *Salud UNINORTE* [Internet]. 2012;28(1):49–64. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci%7B%7B%7D%7B_%7D%7B%7D%7Darttext%7B%7B%7D%7B%7D%7Dpid=S0120-55522012000100006
37. Ministerio de la Protección Social. Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 22]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/encuesta-nacional-de-situacion-nutricional-ensin.aspx>
38. Dobson M, Choi B, Schnall PL. Work organization, health, and obesity in urban transit operators: A qualitative study. *Am J Ind Med* [Internet]. 2017 Aug 18; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajim.22760>
39. Braden KW, Nigg CR. Modifiable Determinants of Obesity in Native Hawaiian and Pacific Islander Youth. *Hawaii J Med Public Health* [Internet]. 2016;75(6):162–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27413626>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/article>

render.fcgi?artid=PMC4928515

40. Morgan EH, Graham ML, Foltz SC, Seguin RA. A qualitative study of factors related to cardiometabolic risk in rural men. *BMC Public Health* [Internet]. 2016;16(1):305. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-016-2977-1>
41. Braun M, Schell J, Siegfried W, Muller MJ, Ried J. Re-entering obesity prevention: a qualitative-empirical inquiry into the subjective aetiology of extreme obese adolescents. *BMC Public Health* [Internet]. 2014;14:977. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239081>
42. Charlton R, Gravenor MB, Rees A, Knox G, Hill R, Rahman MA, et al. Factors associated with low fitness in adolescents--a mixed methods study. *BMC Public Health* [Internet]. 2014;14(1):764. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84904771192&partnerID=tZOtx3y1>
43. Balasubramanian BA, Garcia MP, Corley DA, Doubeni CA, Haas JS, Kamineni A, et al. Racial/ethnic differences in obesity and comorbidities between safety-net- and non safety-net integrated health systems. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Mar;96(11):e6326. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201703170-00033>
44. Ahern AL, Aveyard P, Boyland EJ, Halford JCG, Jebb SA. Inequalities in the uptake of weight management interventions in a pragmatic trial: An observational study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2016;66(645):e258–63.
45. Rodríguez-Rodríguez Elena, Ortega Anta Rosa María, Palmeros-Exsome Carolina L-SAM. Factores que contribuyen al desarrollo de sobrepeso y obesidad en población adulta española. *Nutr clín diet hosp* [Internet]. 2011;31(1):39–49. Available from: http://revista.nutricion.org/PDF/Factores_desarrollo.pdf
46. Siddarth D. Risk factors for obesity in children and adults. *J Investig Med.* 2013;61(6):1039–42.
47. Saeed KMI. Prevalence and associated risk factors for obesity in Jalalabad city – Afghanistan. *Alexandria J Med* [Internet]. 2015;51(4):347–52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090506814001171>
48. Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between smoking and obesity: A cross-sectional study of 499,504 middle-aged adults in the UK general population. *PLoS One.* 2015;10(4).

49. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(5):1311–8.
50. Appelhans BM, Janssen I, Cursio JF, Matthews KA, Hall M, Gold EB, et al. Sleep duration and weight change in midlife women: The SWAN sleep study. *Obesity*. 2013;21(1):77–84.
51. Tzotzas T, Vlahavas G, Papadopoulou SK, Kapantais E, Kaklamanou D, Hassapidou M. Marital status and educational level associated to obesity in Greek adults: data from the National Epidemiological Survey. *BMC Public Health [Internet]*. 2010;10(1):732. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/732>
52. Yu JH, Baik I, Cho HJ, Seo JA, Kim SG, Choi KM, et al. The FTO rs9939609 polymorphism is associated with short leukocyte telomere length in nonobese individuals. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2017 Jul;96(30):e7565. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201707280-00034>
53. Dunstan J, Bressler JP, Moran TH, Pollak JS, Hirsch AG, Bailey-Davis L, et al. Associations of LEP, CRH, ICAM-1, and LINE-1 methylation, measured in saliva, with waist circumference, body mass index, and percent body fat in mid-childhood. *Clin Epigenetics [Internet]*. 2017 Dec 29;9(1):29. Available from: <http://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-017-0327-5>
54. Obregon AM, Oyarce K, Santos JL, Valladares M, Goldfield G. Association of the melanocortin 4 receptor gene rs17782313 polymorphism with rewarding value of food and eating behavior in Chilean children. *J Physiol Biochem*. 2017;73(1):29–35.
55. RASK-ANDERSEN M, SÄLLMAN ALMÉN M, JACOBSSON JA, AMEUR A, MOSCHONIS G, DEDOUSSIS G, et al. Determination of obesity associated gene variants related to TMEM18 through ultra-deep targeted re-sequencing in a case-control cohort for pediatric obesity. *Genet Res (Camb) [Internet]*. 2015;97:e16. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0016672315000117
56. Hager J, Dina C, Francke S, Dubois S, Houari M, Vatin V, et al. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet*. 1998;20(3):304–8.

57. Thakur S, Garg N, Zhang N, Hussey SE, Musi N, Adamo ML. IGF-1 receptor haploinsufficiency leads to age-dependent development of metabolic syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;486(4):937–44.
58. Choquet H, Meyre D. Genetics of Obesity: What have we Learned? *Curr Genomics* [Internet]. 2011;12(3):169–79. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3137002&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Bellisari A. Evolutionary origins of obesity. Vol. 9, *Obesity Reviews*. 2008. p. 165–80.
60. Reho JJ, Rahmouni K. Oxidative and inflammatory signals in obesity-associated vascular abnormalities. *Clin Sci* [Internet]. 2017 Jul 15;131(14):1689–700. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20170219>
61. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2016 May 14;18(5):21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-016-0575-4>
62. Park J-H, Lee J-K, Heo EY, Kim DK, Chung HS. The effect of obesity on patients with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from KNHANES 2010 to 2012. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017;12:757–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5338838/pdf/copd-12-757.pdf> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280320> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5338838>
63. Hanson C, LeVan T. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease: Recent knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2017;23(2):149–53. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613549298%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000354>
64. Pleavă R, Gaiță D, Ardeleanu C, Frentz Ș, Udrescu M, Udrescu L, et al. Obesity in association with Sleep Apnea Syndrome as predictor for coronary-vascular comorbidities. *Pneumologia*. 2016;65(1):14–8.
65. BaHamam A. Prevalence, clinical characteristics, and predictors of obesity hypoventilation

- syndrome in a large sample of Saudi patients with obstructive sleep apnea. *Saudi Med J* [Internet]. 2015 Feb 26;36(2):181–9. Available from: <http://www.smj.org.sa/index.php/smj/article/view/smj.2015.2.9991>
66. Dubey A, Kant S, Tiwari S, Agarwal S, Mahdi AA. Leptin level correlates with obesity and health related quality of life in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2015 Apr;62(2):105–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0019570715000682>
 67. Erion KA, Corkey BE. Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2017 Jun 2;6(2):178–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13679-017-0261-z>
 68. Zand H, Morshedzadeh N, Naghashian F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2017 Mar; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402116302971>
 69. Katchunga PB, Cikomola J, Tshongo C, Baleke A, Kaishusha D, Mirindi P, et al. Obesity and diabetes mellitus association in rural community of Katana, South Kivu, in Eastern Democratic Republic of Congo: Bukavu Observ Cohort Study Results. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2016 Dec 11;16(1):60. Available from: <http://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-016-0143-5>
 70. Peter RS, Keller F, Klenk J, Concin H, Nagel G. Body mass trajectories, diabetes mellitus, and mortality in a large cohort of Austrian adults. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Dec;95(49):e5608. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201612060-00084>
 71. Skinner TC, Bruce DG, Davis TME, Davis WA. Personality traits, self-care behaviours and glycaemic control in Type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabet Med* [Internet]. 2014 Apr;31(4):487–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.12339>
 72. Brietzke SA. Controversy in diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* [Internet]. 2007 Nov;91(6):1041–61, vii–viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17964908>
 73. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular

- disease. *JRSM Cardiovasc Dis* [Internet]. 2016 Mar 21;5:204800401663337. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2048004016633371>
74. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jun 1;121(6):2111–7. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/57132>
 75. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut–Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children* [Internet]. 2017 Aug 2;4(8):66. Available from: <http://www.mdpi.com/2227-9067/4/8/66>
 76. Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jul 29;18(8):1649. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/8/1649>
 77. Augustin S, Graupera I, Caballeria J. Hígado graso no alcohólico: una pandemia poco conocida. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017 Jul; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317305122>
 78. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease – The epidemic of phlebesity. *Phleb J Venous Dis* [Internet]. 2017 May 13;32(4):227–33. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0268355516649333>
 79. Lee J-H, Oh J-Y, Youk T-M, Jeong S-N, Kim Y-T, Choi S-H. Association between periodontal disease and non-communicable diseases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Jun;96(26):e7398. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201706300-00083>
 80. Lee J-H, Lee J-S, Park J-Y, Choi J-K, Kim D-W, Kim Y-T, et al. Association of Lifestyle-Related Comorbidities With Periodontitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Sep;94(37):e1567. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201509030-00039>
 81. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2017 Aug 14;201703856. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1703856114>

82. Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res* [Internet]. 2017 Jan 17;5:16044. Available from: <http://www.nature.com/articles/boneres201644>
83. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, Rossato M, Ramonda R, Macchi V, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *J Cell Physiol* [Internet]. 2017 Aug;232(8):1971–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.25716>
84. Kim YJ, Hwang SD, Oh TJ, Kim KM, Jang HC, Kimm H, et al. Association Between Obesity and Chronic Kidney Disease, Defined by Both Glomerular Filtration Rate and Albuminuria, in Korean Adults. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2017 Aug 23;met.2017.0053. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2017.0053>
85. Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med* [Internet]. 2017 Aug 8; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11684-017-0570-3>
86. Khemayanto H, Xuan D, Guochong C, Shi M, Bimin S. Abdominal Obesity and Lung Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients*. 2016;8(12):810.
87. Liu H, Zhang Y, Ai M, Wang J, Jin B, Teng Z, et al. Body Mass Index Can Increase the Risk of Gallbladder Cancer: A Meta-Analysis of 14 Cohort Studies. *Med Sci Monit Basic Res* [Internet]. 2016;22:146–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899789> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5134363>
88. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(1):68–81.
89. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *Obesity Reviews*. 2015. p. 1042–54.
90. Gaudet MM, Kitahara CM, Newton CC, Bernstein L, Reynolds P, Weiderpass E, et al. Anthropometry and head and neck cancer: a pooled analysis of cohort data. *Int J Epidemiol*. 2015;44(2):673–81.
91. Ding Y-Y, Yao P, Wu L, Han Z-K, Hong T, Zhu Y-Q, et al. Body mass index and persistent pain

after breast cancer surgery: findings from the women's healthy eating and living study and a meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 May 17; Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/17948>

92. Billy M, Sholihah H, Andanni K, Anggraeni MI, Siregar SM, Mirtha LT. Obesity as Predictor of Mortality of Colorectal Cancer: an Evidence-based Case Report. *Acta Med Indones.* 2016;48(3):242–6.
93. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women’s Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015;1(5):611–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182172>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182172>
94. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4422605&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
95. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, et al. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(8):e2859. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26937917>
96. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2017 Feb;69(2):157–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22932>
97. Kim KJ, Lee BS. Central Obesity as a Risk Factor for Non-Erosive Reflux Disease. *Yonsei Med J* [Internet]. 2017;58(4):743. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2017.58.4.743>
98. Heimgartner B, Herzig M, Borbély Y, Kröll D, Nett P, Tutuian R. Symptoms, endoscopic findings and reflux monitoring results in candidates for bariatric surgery. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2017

- Jul;49(7):750–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865817301937>
99. Borovicka J, Krieger-Grübel C, van der Weg B, Thurnheer M, Schultes B, Sulz MC, et al. Effect of morbid obesity, gastric banding and gastric bypass on esophageal symptoms, mucosa and function. *Surg Endosc* [Internet]. 2017 Feb 10;31(2):552–60. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-016-4996-5>
 100. Boules M, Corcelles R, Guerron AD, Dong M, Daigle CR, El-Hayek K, et al. The incidence of hiatal hernia and technical feasibility of repair during bariatric surgery. *Surgery* [Internet]. 2015 Oct;158(4):911–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606015005358>
 101. Encinas Sotillosa, A, Fernández Azuelab, M, Ortega Antac, RM, Cano López J. Obesidad y aparato digestivo. *Med Integr*. 2000;36:137–8.
 102. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* [Internet]. 2017;8:165–78. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352872917300374>
 103. Jagua A, Marín RA, Granados LA, Ávila V. Insulina cerebral. Vol. 39, Colombia Medica. 2008. p. 107–16.
 104. Manfield JH, Yu KK-H, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. Bariatric Surgery or Non-surgical Weight Loss for Idiopathic Intracranial Hypertension? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg* [Internet]. 2017 Feb 15;27(2):513–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-016-2467-7>
 105. Nienov OH, Matte L, Dias LS, Schmid H. Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes: Association with low HDL-cholesterol. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2017 Apr;63(4):324–31. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302017000400324&lng=en&tlng=en
 106. Romain AJ, Marleau J, Baillot A. Impact of obesity and mood disorders on physical comorbidities,

- psychological well-being, health behaviours and use of health services. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Aug; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271731409X>
107. Hoare E, Millar L, Fuller-Tyszkiewicz M, Skouteris H, Nichols M, Malakellis M, et al. Depressive symptomatology, weight status and obesogenic risk among Australian adolescents: a prospective cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Mar 14;6(3):e010072. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-010072>
 108. Fuller NR, Burns J, Sainsbury A, Horsfield S, da Luz F, Zhang S, et al. Examining the association between depression and obesity during a weight management programme. *Clin Obes* [Internet]. 2017 Aug 11; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cob.12208>
 109. Ma J, Xiao L, Lv N, Rosas LG, Lewis MA, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Profiles of sociodemographic, behavioral, clinical and psychosocial characteristics among primary care patients with comorbid obesity and depression. *Prev Med Reports* [Internet]. 2017 Dec;8:42–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211335517301225>
 110. Fergus TA, Limbers CA, Griggs JO, Kelley LP. Somatic symptom severity among primary care patients who are obese: examining the unique contributions of anxiety sensitivity, discomfort intolerance, and health anxiety. *J Behav Med* [Internet]. 2017 Jul 14; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10865-017-9873-8>
 111. Ivezaj V, Stoeckel LE, Avena NM, Benoit SC, Conason A, Davis JF, et al. Obesity and addiction: can a complication of surgery help us understand the connection? *Obes Rev* [Internet]. 2017 Jul;18(7):765–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/obr.12542>
 112. Garner DM, Wooley SC. Confronting the failure of behavioral and dietary treatments for obesity. *Clin Psychol Rev*. 1991;11(6):729–80.
 113. Paxton SJ, Damiano SR. The Development of Body Image and Weight Bias in Childhood. In 2017. p. 269–98. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065240716300453>
 114. Harriger JA, Thompson JK. Psychological consequences of obesity: weight bias and body image in overweight and obese youth. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2012 Jun;24(3):247–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22724646>
 115. Myers MG, Olson DP. Central nervous system control of metabolism. *Nature* [Internet]. 2012 Nov

- 14;491(7424):357–63. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature11705>
116. Gropp E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoschek R, Buch T, et al. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat Neurosci* [Internet]. 2005 Oct 11;8(10):1289–91. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nn1548>
 117. Kleinridders A, Könnner AC, Brüning JC. CNS-targets in control of energy and glucose homeostasis. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2009 Dec;9(6):794–804. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489209001660>
 118. Könnner AC, Klöckener T, Brüning JC. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: Targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol Behav* [Internet]. 2009 Jul;97(5):632–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938409001486>
 119. Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE, Yu J, Funahashi H, Williams T, et al. Divergence of Melanocortin Pathways in the Control of Food Intake and Energy Expenditure. *Cell* [Internet]. 2005 Nov;123(3):493–505. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009286740500872X>
 120. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech* [Internet]. 2017 Jun 1;10(6):679–89. Available from: <http://dmm.biologists.org/lookup/doi/10.1242/dmm.026609>
 121. Rogers PJ, Brunstrom JM. Appetite and energy balancing. *Physiol Behav* [Internet]. 2016 Oct;164:465–71. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416301196>
 122. Chen Y, Lin Y-C, Kuo T-W, Knight ZA. Sensory Detection of Food Rapidly Modulates Arcuate Feeding Circuits. *Cell* [Internet]. 2015 Feb;160(5):829–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867415000768>
 123. Roh E, Kim M-S. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;31(4):519. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3803/EnM.2016.31.4.519>
 124. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2013 Dec 30;14(4):387–407. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11154-013-9261->

125. Leigh S-J, Morris MJ. The role of reward circuitry and food addiction in the obesity epidemic: An update. *Biol Psychol* [Internet]. 2016 Dec; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301051116303763>
126. Hopkins M, Blundell JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. *Clin Sci* [Internet]. 2016 Aug 8;130(18):1615–28. Available from: <http://clinsci.org/cgi/doi/10.1042/CS20160006>
127. Belgardt BF, Brüning JC. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2010 Nov;1212(1):97–113. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2010.05799.x>
128. Shin AC, Filatova N, Lindtner C, Chi T, Degann S, Oberlin D, et al. Insulin Receptor Signaling in POMC, but Not AgRP, Neurons Controls Adipose Tissue Insulin Action. *Diabetes* [Internet]. 2017 Jun;66(6):1560–71. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/db16-1238>
129. Kullmann S, Fritsche A, Wagner R, Schwab S, Häring H-U, Preissl H, et al. Hypothalamic insulin responsiveness is associated with pancreatic insulin secretion in humans. *Physiol Behav* [Internet]. 2017 Jul;176:134–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312264>
130. Könner AC, Janoschek R, Plum L, Jordan SD, Rother E, Ma X, et al. Insulin Action in AgRP-Expressing Neurons Is Required for Suppression of Hepatic Glucose Production. *Cell Metab* [Internet]. 2007 Jun;5(6):438–49. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413107001313>
131. Qiu J, Wagner EJ, Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Insulin and Leptin Excite Anorexigenic Proopiomelanocortin Neurons via Activation of TRPC5 Channels. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2017 Jul 4; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jne.12501>
132. Pandit R, Beerens S, Adan RAH. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2017 Jun 1;312(6):R938–47. Available from: <http://ajpregu.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpregu.00045.2016>

133. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017 Jan 5;13(2):100–9. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrrheum.2016.209>
134. Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab* [Internet]. 2017 Jul;26(1):24–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413117303029>
135. Van Doorn C, Macht VA, Grillo CA, Reagan LP. Leptin resistance and hippocampal behavioral deficits. *Physiol Behav* [Internet]. 2017 Jul;176:207–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938417300082>
136. Amitani M, Amitani H, Cheng K-C, Kairupan TS, Sameshima N, Shimoshikiryo I, et al. The Role of Ghrelin and Ghrelin Signaling in Aging. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jul 12;18(7):1511. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/7/1511>
137. Dimitriadis GK, Randeva MS, Miras AD. Potential Hormone Mechanisms of Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2017 Sep 5;6(3):253–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13679-017-0276-5>
138. Müller TD, Tschöp MH. Ghrelin - A Key Pleiotropic Hormone-Regulating Systemic Energy Metabolism. In 2013. p. 91–100. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000346590>
139. Santiago-Fernández C, García-Serrano S, Tome M, Valdes S, Ocaña-Wilhelmi L, Rodríguez-Cañete A, et al. Ghrelin levels could be involved in the improvement of insulin resistance after bariatric surgery. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2017 Aug;64(7):355–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417301520>
140. Kuryszko J, Sławuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol J Vet Sci* [Internet]. 2016 Jan 1;19(2). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/pjvs.2016.19.issue-2/pjvs-2016-0056/pjvs-2016-0056.xml>
141. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jul 29;18(8):1649. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/8/1649>
142. Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. In 2017. p. 415–41. Available from:

http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-48382-5_18

143. Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on the Effect of Exercise on Serum Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Individuals. *Horm Metab Res* [Internet]. 2017 Mar 1;49(3):164–73. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-121605>
144. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2005 Aug 2;102(31):11070–5. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0504978102>
145. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* [Internet]. 2006 Dec 21;444(7122):1027–131. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature05414>
146. Winter SE, Winter MG, Xavier MN, Thiennimitr P, Poon V, Keestra AM, et al. Host-Derived Nitrate Boosts Growth of *E. coli* in the Inflamed Gut. *Science* (80-) [Internet]. 2013 Feb 8;339(6120):708–11. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1232467>
147. Hamilton MK, Raybould HE. Bugs, guts and brains, and the regulation of food intake and body weight. *Int J Obes Suppl* [Internet]. 2016 Dec;6:S8–14. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ijosup.2016.3>
148. Sánchez-Garrido MA, Brandt SJ, Clemmensen C, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia* [Internet]. 2017 Jul 21; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-017-4354-8>
149. Lutz TA. Gut hormones such as amylin and GLP-1 in the control of eating and energy expenditure. *Int J Obes Suppl* [Internet]. 2016 Dec;6:S15–21. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ijosup.2016.4>
150. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev* [Internet]. 2017 Jan 21;97(1):411–63. Available from: <http://physrev.physiology.org/lookup/doi/10.1152/physrev.00031.2014>

151. Esteve Ràfols M. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2014 Feb;61(2):100–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092213001411>
152. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2017 Dec;37:35–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489217300322>
153. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism* [Internet]. 2017 Jul;72:120–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049517301130>
154. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017 Aug 11; Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrendo.2017.90>
155. Agrawal M, Kern PA, Nikolajczyk BS. The Immune System in Obesity: Developing Paradigms Amidst Inconvenient Truths. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2017 Oct 15;17(10):87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-017-0917-9>
156. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris A. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones* [Internet]. 2015 Oct 15;14(4):549–62. Available from: <http://www.hormones.gr/8609/article/the-impact-of-adipose-tissue-derived-factors....html>
157. Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, Mäestu J, Purge P, Jürimäe J, et al. Elevated Serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN- γ Levels in 10- to 11-Year-Old Boys with Increased BMI. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2012;78(1):31–9. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000339831>
158. Reyes M. Características inflamatorias de la obesidad. *Rev chil nutr*. 2010;37(4):498–504.
159. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2012 Nov;22(11):557–66. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0962892412001407>

160. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017;2017:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/8416763/>
161. Saha SK, Lee S Bin, Won J, Choi HY, Kim K, Yang G-M, et al. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jul 17;18(7):1544. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/7/1544>
162. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* [Internet]. 2004 Dec 15;114(12):1752–61. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/21625>
163. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* [Internet]. 2014 Sep;1840(9):2709–29. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416514002153>
164. Go Y-M, Jones DP. Redox theory of aging: implications for health and disease. *Clin Sci* [Internet]. 2017 Jul 15;131(14):1669–88. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20160897>
165. Proietti S, Cucina A, Minini M, Bizzarri M. Melatonin, mitochondria, and the cancer cell. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017 Aug 7; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-017-2612-z>
166. Eriksson JG. Developmental Origins of Health and Disease – from a small body size at birth to epigenetics. *Ann Med* [Internet]. 2016 Aug 17;48(6):456–67. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2016.1193786>
167. Okasha M, McCarron P, McEwen J, Durnin J, Davey Smith G. Childhood social class and adulthood obesity: findings from the Glasgow Alumni Cohort. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2003 Jul;57(7):508–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821695>
168. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Jun 15;3:17034. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201734>

169. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas* [Internet]. 2011 May;69(1):41–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037851221100079X>
170. Dyer J, Rosenfeld C. Metabolic Imprinting by Prenatal, Perinatal, and Postnatal Overnutrition: A Review. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2011 May 18;29(3):266–76. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1275521>
171. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* [Internet]. 2014 Jun;84:1–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661814000449>
172. Igel LI, Kumar RB, Saunders KH, Aronne LJ. Practical Use of Pharmacotherapy for Obesity. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 May;152(7):1765–79. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508517301427>
173. Alfari N, Minnick AM, Hopkins CM, Berkowitz RI, Wadden TA. Combination phentermine and topiramate extended release in the management of obesity. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2015 May 24;16(8):1263–74. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2015.1041505>
174. Manigault K, Thurston MM. Liraglutide: A Glucagon-Like Peptide-1 Agonist for Chronic Weight Management. *Consult Pharm* [Internet]. 2016 Dec 1;31(12):685–97. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.4140/TCP.n.2016.685>
175. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016 Jan 19;164(2):102. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M15-1432>
176. Tan MH, Alquraini H, Mizokami-Stout K, MacEachern M. Metformin. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2016 Dec;45(4):819–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852916300664>
177. The metabolomics innovation center. Drug Bank [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: <https://www.drugbank.ca/>
178. Vidal group pharmacological sciences. Vademecum [Internet]. [cited 2017 Sep 10]. Available

from: <https://www.vademecum.es/>

179. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. In: The Cochrane Collaboration. 2011. p. Table 7.7.a: Formulae for combining groups.
180. 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* [Internet]. 2009 Nov;374(9701):1606–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609613751>
181. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* [Internet]. 2012 Jun 16;36(6):843–54. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ijo.2011.158>
182. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P, et al. Benefits of Liraglutide Treatment in Overweight and Obese Older Individuals With Prediabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Oct 1;36(10):3276–82. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc13-0354>
183. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):451–9.
184. Tanaka K, Saisho Y, Kawai T, Tanaka M, Meguro S, Irie J, et al. Efficacy and safety of liraglutide monotherapy compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes. *Endocr J* [Internet]. 2015;62(5):399–409. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/62/5/62_EJ14-0602/_article
185. Jensterle M, Kravos NA, Pfeifer M, Kocjan T, Janez A. A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* [Internet]. 14(1):81–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25885106>
186. 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* [Internet]. 2015

Jul 2;373(1):11–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411892>

187. 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. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 18;314(7):687. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.9676>
188. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes* [Internet]. 2016 Aug;6(4):233–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cob.12146>
189. Fujioka K, O’Neil PM, Davies M, Greenway F, C.W. Lau D, Claudius B, et al. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. *Obesity* [Internet]. 2016 Nov;24(11):2278–88. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.21629>
190. Pastel E, McCulloch LJ, Ward R, Joshi S, Gooding KM, Shore AC, et al. GLP-1 analogue-induced weight loss does not improve obesity-induced AT dysfunction. *Clin Sci* [Internet]. 2017 Mar 1;131(5):343–53. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20160803>
191. Jensterle M, Kravos NA, Goričar K, Janez A. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2017 Dec 31;17(1):5. Available from: <http://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-017-0155-9>
192. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, et al. Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2017 Jul 1;74(7):719. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2017.1220>
193. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of Naltrexone Sustained-Release/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Dec 1;36(12):4022–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc13-0234>

194. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* [Internet]. 2013 May;21(5):935–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20309>
195. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, Crawley M, Mitten EK, Wilker E, et al. Short-Term Exenatide Treatment Leads to Significant Weight Loss in a Subset of Obese Women Without Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan 1;35(1):4–11. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc11-0931>
196. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, Northrup J, Holcombe JH, Wilhelm K, et al. Effects of Exenatide and Lifestyle Modification on Body Weight and Glucose Tolerance in Obese Subjects With and Without Pre-Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jun 1;33(6):1173–5. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-1203>
197. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, Erickson J, Guttadauria M, Fujioka K, et al. Comparison of Combined Bupropion and Naltrexone Therapy for Obesity with Monotherapy and Placebo. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Dec;94(12):4898–906. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-1350>
198. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Feb 1;95(2):297–308. Available from: <http://www.ajcn.org/cgi/doi/10.3945/ajcn.111.024927>
199. Smith SR, O'Neil PM, Astrup A, Finer N, Sanchez-Kam M, Fraher K, et al. Early weight loss while on lorcaserin, diet and exercise as a predictor of week 52 weight-loss outcomes. *Obesity* [Internet]. 2014 Oct;22(10):2137–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20841>
200. O'Neil PM, Garvey WT, Gonzalez-Campoy JM, Mora P, Ortiz RV, Guerrero G, et al. EFFECTS OF LIRAGLUTIDE 3.0 MG ON WEIGHT AND RISK FACTORS IN HISPANIC VERSUS NON-HISPANIC POPULATIONS: SUBGROUP ANALYSIS FROM SCALE RANDOMIZED TRIALS. *Endocr Pract* [Internet]. 2016 Nov;22(11):1277–87. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP151181.OR>
201. Arch JRS. Horizons in the Pharmacotherapy of Obesity. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2015 Dec

- 8;4(4):451–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13679-015-0177-4>
202. USD food and drug administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine) [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>
 203. Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Dec;28:59–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12407>
 204. Hainer V, Hainerová IA. Do we need anti-obesity drugs? *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2012 Dec;28:8–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.2349>
 205. Stefater MA, Kohli R, Inge TH. Advances in the surgical treatment of morbid obesity. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2013 Feb;34(1):84–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299712001203>
 206. Sweeting AN, Hocking SL, Markovic TP. Pharmacotherapy for the treatment of obesity. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2015 Dec;418:173–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030372071530071X>
 207. Colon-Gonzalez F, Kim GW, Lin JE, Valentino MA, Waldman SA. Obesity pharmacotherapy: What is next? *Mol Aspects Med* [Internet]. 2013 Feb;34(1):71–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299712001197>
 208. Wakeford R. Association and causation in epidemiology – half a century since the publication of Bradford Hill’s interpretational guidance. *J R Soc Med* [Internet]. 2015 Jan 8;108(1):4–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0141076814562713>
 209. Ng SYA, Wilding JPH. Liraglutide in the treatment of obesity. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2014 Aug 6;14(8):1215–24. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.2014.925870>
 210. Hayes MR, Kanoski SE, Alhadeff AL, Grill HJ. Comparative Effects of the Long-Acting GLP-1 Receptor Ligands, Liraglutide and Exendin-4, on Food Intake and Body Weight Suppression in Rats. *Obesity* [Internet]. 2011 Jul 17;19(7):1342–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2011.50>

211. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the Quality of Evidence from a Network Meta-Analysis. Tu Y-K, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Jul 3;9(7):e99682. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0099682>
212. Horie NC, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Long-Term Pharmacotherapy for Obesity in Elderly Patients. Drugs Aging [Internet]. 2010 Jun;27(6):497–506. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11536660-000000000-00000>
213. Naci H, Dias S, Ades AE. Industry sponsorship bias in research findings: a network meta-analysis of LDL cholesterol reduction in randomised trials of statins. BMJ [Internet]. 2014 Oct 3;349:g5741. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25281681>
214. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K, Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med [Internet]. 2011 Jun 27;9:79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707969>
215. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR. Lorcaserin (APD356), a Selective 5-HT 2C Agonist, Reduces Body Weight in Obese Men and Women. Obesity [Internet]. 2009 Mar;17(3):494–503. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2008.537>

10. ANEXOS

10.1 ANEXO 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Astrup A 2009 (180)

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC entre 30 y 40kg/m ² sin diabetes o comorbilidades cardiovasculares o endocrinas.
Intervenciones	Liraglutida 1,2mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3 mg subcutáneo, 1 vez al día Placebo de liraglutida Orlistat 120 mg vía oral tres veces al día.
Desenlaces evaluados	Cambios a las 20 semanas en el peso corporal. Proporción de personas que perdieron 5% o 10% de su peso corporal. Presión arterial, glucemia, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, índice HOMA.
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productor de liraglutida

Astrup A 2012 (181)

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo. Extensión del estudio (180)
Participantes	Pacientes con IMC entre 30 y 40kg/m ² sin diabetes
Intervenciones	Liraglutide 1,2mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3 mg subcutáneo, 1 vez al día Placebo de liraglutida Orlistat 120 mg vía oral tres veces al día.
Desenlaces evaluados	Cambios a las 20 semanas en el peso corporal. Proporción de personas que perdieron 5% o 10% de su peso corporal. Presión arterial, glucemia, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, índice HOMA.
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productor de liraglutida

Kim S 2013 (182).

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC entre 27 y 40kg/m ² con intolerancia a hidratos de carbono
Intervenciones	Liraglutide 1,8 mg Placebo de liraglutide
Desenlaces evaluados	Proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% y 10%

	Presión arterial, glucemia, perfil lipídico.
Conflictos de interés	Ninguno reportado

Jensterle M 2014 (183).

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento.
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 30 kg/m ² y síndrome de ovario poliquístico.
Intervenciones	Metformina 1000 mg cada 12 horas. Liraglutida 1,2 mg cada día
Desenlaces evaluados	Kilogramos de peso perdidos, glucemia
Conflictos de interés	Ninguno reportado.

Tanaka K 2015 (184).

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	Pacientes con IMC entre >23,5 kg/m ² y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
Intervenciones	Liraglutida 0,9 mg cada día. Metformina 1500 mg cada día
Desenlaces evaluados	Peso corporal, índice glucémico, glucemia, hemoglobina glicosilada.
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productores de los medicamentos evaluados en el estudio.

Jensterle M 2015 (185).

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	Pacientes con IMC mayor de 30 kg/m ² y diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.
Intervenciones	Liraglutida 1,2 mg cada día. Metformina 1000 mg cada día
Desenlaces evaluados	Peso corporal Grasa corporal Índice HOMA
Conflictos de interés	Ninguno reportado

Pi-Sunyer X 2015/Estudio SCALE (186).

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC entre 30 kg/m ² sin diagnóstico de diabetes
Intervenciones	Liraglutide 3 mg cada día, subcutáneo Placebo de liraglutida
Desenlaces evaluados	Cambios en el peso corporal. Proporción de personas que perdieron 5% o 10% de su peso corporal.
Conflictos de interés	Financiado por el laboratorio productor del medicamento.

Davies MJ 2015 (187).

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC entre 30 kg/m ² con diagnóstico de diabetes
Intervenciones	Liraglutide 3 mg o 1.8 mg cada día, subcutáneo Placebo de liraglutida
Desenlaces evaluados	Cambios en el peso corporal. Proporción de personas que perdieron 5% o 10% de su peso corporal.
Conflictos de interés	Financiado por el laboratorio productor del medicamento.

Kolotkin RL 2016 (188).

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayores de 27 kg/m ² sin diagnóstico de diabetes.
Intervenciones	Liraglutide 3 mg subcutáneo, 1 vez al día Placebo de liraglutida
Desenlaces evaluados	Calidad de vida con escala SF-36
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productor de liraglutida

Fujioka K 2016 (189)

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo-subanálisis
Participantes	Pacientes con IMC entre 30 kg/m ² sin diagnóstico de diabetes
Intervenciones	Liraglutide 3 mg cada día, subcutáneo Placebo de liraglutida
Desenlaces evaluados	Calidad de vida
Conflictos de interés	Financiado por el laboratorio productor del medicamento.

Pastel E 2017 (190)

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	Pacientes con IMC entre 30 y 40kg/m ² sin diabetes
Intervenciones	Liraglutida 0,6 mg Dieta hipocalórica
Desenlaces evaluados	Cambios en el peso corporal. Glucemia Hemoglobina glicosilada
Conflictos de interés	Ninguno reportado.

Jensterle M 2017 (191).

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	Pacientes con IMC mayor de 30 kg/m ² y síndrome de ovario poliquístico

Intervenciones	Liraglutide 1,2mg + metformina 1000 mg cada día. Liraglutide 3 mg
Desenlaces evaluados	Cambios en el peso corporal Prueba de tolerancia a la glucosa Colesterol Perímetro abdominal
Conflictos de interés	Ninguno reportado

Larsen JR 2017 (192).

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 27 kg/m ² y esquizofrenia
Intervenciones	Liraglutide 0,6 mg subcutáneo, 1 vez al día Placebo de liraglutida
Desenlaces evaluados	Cambios en el peso corporal Tolerancia a la glucemia Colesterol total
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productor de liraglutida

Hollander P 2013

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 27 kg/m ²
Intervenciones	Naltrexona/bupropión (8mg/90 mg) Placebo
Desenlaces evaluados	Proporción de personas con pérdida de peso del 5% o más
Conflictos de interés	Ninguno reportado por los autores

Apovian CM 2013

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 30 kg/m ²
Intervenciones	Naltrexona/bupropión (32mg/360 mg) Placebo
Desenlaces evaluados	Proporción de personas con pérdida de peso del 5% o más
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productor de liraglutida

Dushay J, 2012 (195)

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 28 kg/m ²
Intervenciones	Exenatide 10 ug Placebo
Desenlaces evaluados	Proporción de personas con pérdida de peso del 5% o más
Conflictos de interés	El trabajo de investigación fue financiado por el laboratorio desarrollador del medicamento.

Rosenstock J 2010 (196)

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 30 kg/m ²
Intervenciones	Exenatide 10 ug Placebo
Desenlaces evaluados	Proporción de personas con pérdida de peso del 5% o más
Conflictos de interés	El trabajo de investigación fue financiado por el laboratorio desarrollador del medicamento.

Greenway FL 2010 (197)

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 27 kg/m ² y esquizofrenia
Intervenciones	Liraglutide 0,6 mg subcutáneo, 1 vez al día Placebo de liraglutida
Desenlaces evaluados	Cambios en el peso corporal Tolerancia a la glucemia Colesterol total
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productor de liraglutida

Garvey WT 2012 (198)

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 27 kg/m ²
Intervenciones	Topiramato/fentermina 46/7,5 Topiramato/fentermina 92/15 mg Placebo
Desenlaces evaluados	Proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% o más
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productor de liraglutida

Smith SR 2014 (199)

Métodos	Análisis de tres ensayos clínicos doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC mayor a 27 kg/m ² con o sin diagnóstico de diabetes
Intervenciones	Lorcaserina 10 mg dos veces por día Placebo
Desenlaces evaluados	Proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% o más
Conflictos de interés	Los investigadores del estudio han trabajado para el laboratorio productor de liraglutida

Smith SR 2009 (215)

Métodos	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo
Participantes	Pacientes con IMC entre 30 y 45 kg/m2
Intervenciones	Lorcaserina 10 mg cuatro veces al día Lorcaserina 15 mg cuatro veces al día Lorcaserina 10 mg cuatro veces al día Placebo
Desenlaces evaluados	Proporción de pacientes con pérdida de peso del 5% o más
Conflictos de interés	Algunos de los coautores del estudio han trabajado para el laboratorio productor del medicamento

10.2 ANEXO 2. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

MEDLINE-PLATAFORMA PUBMED

Obesity	"obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]
Abdominal obesity	"obesity, abdominal"[MeSH Terms] OR ("obesity"[All Fields] AND "abdominal"[All Fields]) OR "abdominal obesity"[All Fields] OR ("abdominal"[All Fields] AND "obesity"[All Fields])
Severe Obesity	"obesity, morbid"[MeSH Terms] OR ("obesity"[All Fields] AND "morbid"[All Fields]) OR "morbid obesity"[All Fields] OR ("severe"[All Fields] AND "obesity"[All Fields]) OR "severe obesity"[All Fields]
Overweight	"overweight"[MeSH Terms] OR "overweight"[All Fields]
Liraglutide	"liraglutide"[MeSH Terms] OR "liraglutide"[All Fields]

Glucagon-Like Peptide 1	"glucagon-like peptide 1"[MeSH Terms] OR "glucagon-like peptide 1"[All Fields] OR "glucagon like peptide 1"[All Fields]
Anti-Obesity Agents	"anti-obesity agents"[Pharmacological Action] OR "anti-obesity agents"[MeSH Terms] OR ("anti-obesity"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-obesity agents"[All Fields] OR ("anti"[All Fields] AND "obesity"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti obesity agents"[All Fields]
Appetite Depressants	"appetite depressants"[Pharmacological Action] OR "appetite depressants"[MeSH Terms] OR ("appetite"[All Fields] AND "depressants"[All Fields]) OR "appetite depressants"[All Fields]
Orlistat	"orlistat"[Supplementary Concept] OR "orlistat"[All Fields]
Bupropion	"bupropion"[MeSH Terms] OR "bupropion"[All Fields]
Metformin	"metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields]
Exenatide	"exenatide"[Supplementary Concept] OR "exenatide"[All Fields]
Phentermine	"phentermine"[MeSH Terms] OR "phentermine"[All Fields]