

COSTO EFECTIVIDAD DE LIRAGLUTIDE FRENTE A ORLISTAT EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD

Edwin Iván Benavides Hidalgo

Angélica Quintero Clavijo

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina
Especialización en Epidemiología
Bogotá
Mayo de 2021

COSTO EFECTIVIDAD DE LIRAGLUTIDE FRENTE A ORLISTAT EN EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD

Edwin Iván Benavides Hidalgo

edwin.benavides@urosario.edu.co

Médico general – Fundación Universitaria San Martín

Angélica Quintero Clavijo

angelica.quinteroc@urosario.edu.co

Médica general – Universidad Nacional de Colombia

Trabajo de grado para aspirar al título de especialista en Epidemiología

Tutor metodológico

Anacaona Martínez Del Valle, MD MsC MBA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina
Especialización en Epidemiología
Bogotá
Mayo de 2021

FICHA TÉCNICA INSTITUCIONAL

Nombre del proyecto	Costo efectividad de Liraglutide frente a Orlistat en el tratamiento de obesidad
Grupo de investigación	NA
Entidades universitarias	Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario Universidad CES, Escuela de medicina y ciencias de la salud
Línea de investigación	Evaluación económica
Descriptor/palabras claves	ANTI-OBESITY AGENTS [DECS] Liraglutide; Orlistat; obesidad; pérdida de peso; costo efectividad
Asesor del proyecto	Anacaona Martínez Del Valle, asesora metodológica
Duración	15 meses
Fecha esperada de inicio y terminación	Febrero de 2020 y Mayo de 2021
Clasificación de área científica o disciplinar	Endocrinología
Sector de aplicación	Medicina
Investigadores principales	Angélica Quintero Clavijo, Edwin Iván Benavides Hidalgo

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES, no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; sólo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

CONTENIDO

Anti-obesity agents [DeCS]	3
RESUMEN	8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1. Planteamiento del problema	10
1.2. Justificación del problema	12
1.3. Pregunta de investigación	13
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1. Aspectos generales	15
2.2. Epidemiología y contexto	16
2.3. Factores de riesgo	17
2.4. Fisiopatología	18
2.5. Diagnóstico	19
2.6. Enfermedades asociadas	20
2.7. Tratamiento	21
3. HIPOTÉISIS	26
4. OBJETIVOS	26
4.1. Objetivo principal	26
4.2. Objetivos específicos	26
5. METODOLOGÍA	27
5.1. Enfoque metodológico	27
5.2. Tipo de estudio	27
5.3. Descripción de variables	27
5.4. Técnica de recolección y extracción de la información	30
5.5. Control de errores y sesgos	32
5.6. Técnicas de procesamiento y análisis de datos	33
5.6.1. Identificación y cuantificación de costos	33
5.6.2. Descripción de desenlaces	37

5.6.2.1. Desenlace de efectividad	37
5.6.2.2. Desenlace de seguridad	37
5.7. Supuestos de la efectividad de las intervenciones	37
5.8. Horizonte temporal	38
5.9. Perspectiva del análisis	39
5.10. Análisis estadísticos	39
5.11. Teoría de decisión	39
5.12. Supuestos del modelo fármaco-económico	40
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	43
7. RESULTADOS	43
8. DISCUSIÓN	58
9. BIBLIOGRAFIA	65
10. CONCLUSIONES	63
11. ANEXOS	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Elementos de la pregunta de investigación.	14
Tabla 2. Hormonas y neurotransmisores relacionadas con la regulación del metabolismo y el apetito.	18
Tabla 3. Descripción de variables del estudio de costo efectividad Orlistat y Liraglutide.	29
Tabla 4. Denominación de las variables para el modelo de análisis del estudio de costo efectividad de Orlistat y Liraglutide.	30
Tabla 5. Costos unitarios de las intervenciones terapéuticas para obesidad Liraglutide y Orlistat.	34
Tabla 6. Costos unitarios de las intervenciones para desenlace de seguridad de las terapias Liraglutide y Orlistat.	36
Tabla 7. Probabilidad del modelo.	38

Tabla 8. Artículos revisados para construcción del análisis de costo efectividad.	45
Tabla 9. Características basales de los pacientes tratados con Orlistat y Liraglutide.	46
Tabla 10. Análisis de sensibilidad univariado determinístico basado en la razón de costo efectividad incremental para Liraglutide.	55
Tabla 11. Análisis de sensibilidad univariado determinístico tipo tornado basado en la razón de costo efectividad incremental para Liraglutide.	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Variables para estudio de costo efectividad de Orlistat y Liraglutide.	28
Figura 2. Plano de costo efectividad para modelo de análisis.	41
Figura 3. Gráfica de la tendencia de efectividad y costos.	42
Figura 4. Esquema descriptivo del árbol de decisiones.	47
Figura 5. Representación de los eventos en el esquema de árbol de decisiones.	48
Figura 6. Gráfica del análisis de sensibilidad univariado determinístico basado en la razón de costo efectividad incremental para Liraglutide.	55
Figura 7. Gráfica del análisis de sensibilidad univariado determinístico tipo tornado basado en la razón de costo efectividad incremental para Liraglutide.	57

RESUMEN

Introducción: la obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, existiendo diferentes estrategias terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas. En el presente estudio de costo efectividad se comparó dos fármacos, Liraglutide y Orlistat, a partir de su probabilidad de efectividad y seguridad en la reducción de al menos el 5% del peso corporal.

Objetivo: analizar la costo efectividad de Liraglutide frente a Orlistat, en cuanto a costos y desenlaces de eficacia y de seguridad.

Materiales y métodos: el estudio se diseñó tomando como unidad de efectividad el porcentaje de pérdida de peso con cada terapia; la probabilidad de que aparezca el desenlace de interés se tomó de XENSOR, un estudio de cohorte observacional retrospectivo que comparó las dos terapias en adultos obesos. Los costos valorados incluyeron los directos del diagnóstico y del uso de las terapias según Manual Tarifario SOAT de Salud del 2020, así como el tratamiento de desenlaces de seguridad. La perspectiva del estudio es la del Sistema General de Seguridad Social Colombiano y el horizonte temporal fue 3 meses.

Resultados: se presentó las características sociodemográficas y la probabilidad de reducción de peso con cada terapia documentadas en los pacientes en XENSOR, siendo para Liraglutide de 56.5% y para Orlistat de 30.7%. El análisis se realizó a través de un árbol de decisiones y un análisis de sensibilidad univariado determinístico.

Conclusiones: Liraglutide es una opción terapéutica costo-efectiva con un costo extra a pagar de \$5,122,740 por cada unidad adicional de efectividad frente a Orlistat.

Palabras claves: Liraglutide; Orlistat; obesidad; pérdida de peso; costo efectividad; “Fármacos antiobesidad” [DeCS].

ABSTRACT

Introduction: obesity is a public health problem worldwide, with different pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies. In the present study, two drugs, Liraglutide and Orlistat, were compared based on cost and effectiveness in reducing at least 5% of body weight.

Objective: to analyze the effectiveness of Liraglutide versus Orlistat, in terms of costs and efficacy and safety outcomes.

Materials and methods: it was designed taking the percentage of weight loss with each therapy as the unit of effectiveness; the likelihood of this outcome of interest appearing was taken from XENSOR, a retrospective observational cohort study that compared the two therapies in obese adults. The costs assessed included the direct costs of the diagnosis and the use of therapies according to the Health Tariff Manual 2020, as well as the treatment of safety outcomes. The perspective of the study is the Colombian Social Security System and the time horizon was 3 months.

Results: the sociodemographic characteristics and the probability of weight reduction documented in the patients in XENSOR were presented, being 56.5% for Liraglutide and 30.7% for Orlistat. They were analyzed using a decision tree and a deterministic univariate sensitivity analysis.

Conclusions: Liraglutide is an effective therapeutic option with an extra cost to pay of \$ 5,122,740 for each additional unit of effectiveness compared to Orlistat.

Keywords: Liraglutide; Orlistat; obesity; weightloss; effectivity cost; "Anti-obesity drugs" [DeCS].

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad la obesidad constituye un problema de salud pública por sus grandes magnitudes epidemiológicas, estimándose que aproximadamente 2.8 millones de personas mueren cada año producto de sobrepeso u obesidad. Para el año 2016, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones obesidad. Entre los años 1975 y 2016 la prevalencia de la enfermedad se ha triplicado; antes se pensaba que afectaba a países con altos ingresos, pero se ha visto que también afecta a poblaciones de medianos y bajos ingresos (1).

En Estados Unidos, el costo médico aproximado de pacientes con obesidad fue de 147 millones de dólares, excediendo en 1.429 dólares a aquellas personas con peso normal (2). Actualmente México y Estados Unidos se ubican en los primeros puestos de prevalencia de obesidad en personas adultas (30%), la cual supera en 10 veces a la presentada en Japón y Corea del Sur (4%). México ocupa el primer lugar a nivel mundial en obesidad infantil y el segundo en obesidad en adultos (3).

En Colombia, según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional – ENSIN para 2010 (4), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos de 18 a 64 años se reportó un aumento del 51.2%, en el grupo de 5 a 17 años del 17.5% y en menores de 5 años del 5.2%, en comparación al anterior reporte entregado en el 2005. Se ha visto una estrecha relación entre obesidad y enfermedades tales como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad osteoarticular y algunos tipos de cáncer; lo anterior ha impactado los indicadores de morbimortalidad, incrementando el costo económico en el sistema de salud. Actualmente el 36% de costos en salud son atribuidos a enfermedades asociadas a obesidad (4). Según la ENSIN para 2015, uno de cada tres jóvenes y adultos tiene sobrepeso (37,7%), mientras que uno de cada cinco es obeso (18,7%) y el 56,4% de la población presenta exceso de peso (5).

La importancia central de la obesidad radica en su relación con el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, proyectadas como las responsables del 73% de la mortalidad y 60% de la morbilidad a nivel mundial en el año 2020 (6). En Colombia, las enfermedades crónicas son responsables del 75% de la mortalidad (4), generan un alto costo al sistema, puesto que pueden ser responsables de hasta el 36% de los costos totales de una institución de salud; sin embargo, el 80% de estas enfermedades son consideradas prevenibles y se encuentran fuertemente asociadas con estados de obesidad.

Según las recomendaciones de la *Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* para el manejo de la obesidad de 2019 (7): un estudio sobre carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles en Colombia señaló que en 2014 fallecieron más de 100.000 personas por enfermedad isquémica coronaria, enfermedades cerebrovasculares isquémicas y hemorrágicas, cáncer, Diabetes Mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El sobrepeso y la obesidad son una de las causas de estas enfermedades y son responsables de entre el 8 % y 15 % de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos en Europa y Norteamérica. El sobrepeso y la obesidad no sólo son un factor de riesgo y un problema desde el punto de vista estético, sino una enfermedad que ocasiona otras enfermedades que amenazan la vida de los pacientes y le cuestan al sistema de salud \$5.7 billones de pesos anuales (7).

Este no es un problema futuro, se trata de una realidad presente que amerita desarrollar estrategias de tratamiento inmediatas, también entendidas como de prevención secundaria. Es importante diferenciarlas de las estrategias de prevención primaria, cuyo objetivo es prevenir el exceso peso en las personas con un IMC <25. Entonces, dado que no fue posible prevenir las enfermedades causadas por el exceso de peso en los 1,8 millones de pacientes que ya las están sufriendo, aún quedan en el país 26,3 millones de personas con sobrepeso y obesidad en quienes deben desarrollarse estrategias de tratamiento para disminuir el peso a sus valores normales, con el fin de reducirles el riesgo de presentar las enfermedades causadas por el exceso de peso (7).

La obesidad es el resultado del desequilibrio entre las calorías ingeridas y las calorías gastadas; la ingesta de productos hipercalóricos sin un aumento proporcional de la actividad física desencadena en obesidad, así mismo una disminución en la actividad física o sedentarismo pueden propiciar esta alteración metabólica. La obesidad no solamente depende de los hábitos alimenticios, también está influenciada por el entorno, las costumbres, patrones de crianza y políticas en salud (1).

Según la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) para frenar esta epidemia mundial es necesaria una estrategia poblacional, multisectorial, multidisciplinaria y adaptada al entorno cultural, El Plan de Acción de la Estrategia Mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles constituye una hoja de ruta para el establecimiento y fortalecimiento de iniciativas de vigilancia, prevención y tratamiento de las enfermedades no transmisibles, entre ellas la obesidad (1).

1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Un alto porcentaje de pacientes obesos, a pesar de someterse a un régimen alimenticio balanceado y estilos de vida saludable, no logran una meta de reducción de peso óptima; por lo tanto, se hace necesario el uso de medidas farmacológicas con el objeto de aumentar la eficacia terapéutica. En Colombia, existen dos alternativas farmacológicas disponibles en el mercado, desde hace varios años (1999) se conoce la aprobación del uso comercial de Orlistat como molécula con beneficio en la reducción de peso, y de aparición más reciente (2014) se cuenta con la una nueva molécula, el Liraglutide (8).

En nuestro medio el acceso a estas terapias puede presentar limitaciones dadas por factores como las coberturas en el régimen de afiliación de nuestro sistema de salud (contributivo, subsidiado, excepción), la variación en la capacidad de pago de los diferentes sectores poblacionales y por otra parte los pacientes candidatos a estas terapias son de manejo y seguimiento exclusivo por médicos especialistas. Los tratamientos para patologías crónicas complejas y de alta prevalencia, pueden tener asociados efectos clínicos secundarios propios de su uso y de respuesta del individuo, que generalmente se relacionan con el sistema gastrointestinal. Además, las moléculas farmacológicas disponibles en el mercado en el país que son de reciente aparición presentan costos moderadamente mayores que moléculas antiguas, las cuales están referenciadas por el Gobierno Nacional en las bases de precios para regulación del uso y comercialización (9).

Las estrategias de tratamiento de la obesidad que logran mayor impacto son aquellas que incluyen manejos interdisciplinarios, abarcando todas las perspectivas del problema. Las intervenciones primordiales para su manejo incluyen apoyo nutricional, psicológico, prescripción de actividad física, participación de trabajo social y ocupacional. Por lo tanto, en la intervención médica se debe tener en cuenta la valoración de posibles causas secundarias, la prescripción de intervenciones dietarias, la prescripción de actividad física, la educación en hábitos de vida saludables, y si es necesario la prescripción de medicamentos, y la cirugía bariátrica cuando la condición de salud y el Índice de Masa Corporal (IMC) del individuo así lo ameriten (6).

Teniendo en cuenta que la obesidad actualmente se puede comportar como una epidemia y afecta a diferentes grupos poblacionales, sin ser Colombia ajena a esta patología, se hace necesaria la investigación de nuevas alternativas en los esquemas terapéuticos para abordaje y manejo integral, en dónde el tratamiento farmacológico es un complemento importante de todas las medidas que contribuyen a la disminución de peso.

La evidencia actual soporta que el tratamiento farmacológico ha logrado la disminución de aproximadamente el 5% del peso corporal en un tiempo estimado de 3 meses (6), encontrándose escaso volumen de evidencia de estudios de efectividad comparativa entre las alternativas farmacológicas, por lo que se motiva el surgimiento de estudios de coste-efectividad, para conocer qué alternativa farmacológica es más efectiva para el paciente según su condición y más rentable para los pagadores del sistema de salud, con el fin de brindar herramientas fundamentadas en una base sólida que permita apoyar la toma de decisiones de los profesionales y entidades de salud.

La inclusión y uso racional de alternativas farmacológicas brindan la posibilidad de lograr la meta deseada de reducción de peso, disminuyendo de esta manera los costos directos e indirectos asociados a patologías como el síndrome metabólico, dislipidemias, entre otros; se espera de esta manera que los pacientes tengan una mejor calidad de vida y así evitar la progresión de la enfermedad en cuestión. A su vez se pretende postergar o relegar a un segundo plano la necesidad de que los pacientes lleguen a requerir un procedimiento invasivo como lo es la cirugía bariátrica, teniendo en cuenta que ésta puede asociarse a la aparición de posibles complicaciones médicas inmediatas y tardías. Es por esto que se procura buscar el fortalecimiento de los programas de reducción de peso en instituciones de salud, de una forma accesible y práctica para el uso diario del paciente, garantizando de esta manera un alto porcentaje de adherencia y efectividad de la terapia instaurada.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Atendiendo a una necesidad en salud frente a múltiples alternativas de tratamiento existentes para la obesidad, se definió con este estudio responder a la siguiente pregunta, obteniendo información a partir de otros estudios:

¿Cuál es la costo efectividad de Liraglutide frente a la de Orlistat en el tratamiento de pacientes adultos con obesidad, teniendo en cuenta los desenlaces de eficacia y seguridad en relación a los costos de las terapias, durante los 3 primeros meses de tratamiento en el sistema de salud colombiano?

Ésta pregunta se aborda en los términos de la estructura de la estrategia PICO:

Tabla 1. Elementos de la pregunta de investigación.

P	POBLACIÓN: Pacientes entre los 18 y 75 años con diagnóstico de obesidad con Índice de Masa Corporal mayor a 30 kg/m ² ó entre 27 y 30 kg/m ² con al menos una comorbilidad relacionada con el peso
I	INTERVENCIÓN: Liraglutide. Solución inyectable 6 mg/ml. Aplicación subcutánea. Dosis 0.6 a 1.8mg/día
C	COMPARADOR: Orlistat Cápsula 120mg. Administración vía oral. Dosis 120 a 360mg/día
O	RESULTADO: Relación y diferencias entre el costo y la efectividad de los dos medicamentos

Fuente: Elaboración propia.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ASPECTOS GENERALES DE OBESIDAD

De acuerdo con la OMS, la obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por el aumento de la grasa corporal y es considerada un riesgo para la salud; si bien las enfermedades crónicas han avanzado a lo largo del tiempo y han ocupado las primeras causas de morbilidad en el mundo, la obesidad es una de las enfermedades que más ha avanzado generando una alarma en la mayoría de los países en las últimas décadas ya que se ha considerado como un motivo de preocupación y un evento de prioridad en salud por las nefastas consecuencias físicas, psíquicas y sociales (1).

Datos de la OMS indican que desde 1980 la obesidad ha aumentado de manera despresurizada y se ha incrementado el doble en todo el mundo, hablando de datos reportados en el año 2008 cerca de 1.500 millones de adultos tenían sobrepeso, cerca de 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres eran obesos y es debido a ello que la OMS declaró como epidemia mundial a la obesidad y al sobrepeso. Para el 2010 cerca de 43 millones de menores de 5 años tenían exceso de peso lo cual representa un importante problema de salud a nivel mundial (1).

Adicionalmente a la gran carga económica y asistencial que genera en el sistema de salud de los países hablando propiamente de morbilidad, se debe mencionar que la obesidad y el sobrepeso afectan de manera sustancial los presupuestos destinados al sector salud, esto derivado a costos tanto directos como indirectos; se estima que tanto el sobrepeso como la obesidad son responsables del 44% de la carga de diabetes, del 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7 y el 41% de la carga de algunos cánceres (7).

El sobrepeso y la obesidad constituyen un importante factor de riesgo de defunción, con una mortalidad de alrededor de 3 millones de adultos al año. La clasificación actual de obesidad propuesta por la OMS está basada en el Índice de Masa Corporal (IMC), el cual corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura expresada en metros, considerándose que una persona está en sobrepeso cuando su cálculo de IMC sea igual o superior a 25kg/m² y se determina en obesidad cuando sea igual o superior a 30kg/m².

2.2. EPIDEMIOLOGÍA Y CONTEXTO

Si bien ya se ha denotado que la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública por su impacto en la carga de indicadores a nivel mundial según datos reportados de la OMS (1), en el periodo de 1983-1986 se reconoció una prevalencia de obesidad en 48 regiones o ciudades de 23 países del mundo, la mayoría de ellos europeos (Malta, Francia, España, Rusia, Checoslovaquia, Alemania, Bélgica, Suiza, Hungría, Finlandia, Italia, Yugoslavia, Polonia, Suecia, Irlanda, Escocia, Dinamarca, Islandia), más Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y China. Según datos reportados en estos países la prevalencia de obesidad se encontraba entre el 5 y el 20% en adultos hombres y entre el 8 y el 30% en mujeres. Estudios epidemiológicos más recientes revelan que la prevalencia de obesidad en los países europeos está entre el 10-20% en hombres y el 10-25% en mujeres (1).

Según la OMS en 2016, más de 1900 millones (39%) de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones (13%) eran obesos, lo que ha llevado a inferir que entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad se ha casi triplicado. Hablando propiamente de un grupo de edad muy importante se dice que cerca de 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos lo que generó una alerta, En África, el número de menores de 5 años con sobrepeso ha aumentado cerca de un 50% desde el año 2000, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia. Respecto al exponencial incremento en la prevalencia de obesidad se dice que mientras que en 1975 había menos de un 1% de niños y adolescentes de 5 a 19 años con obesidad, en 2016 eran un 6% de las niñas y un 8% de los niños (1).

Habiendo mencionado ya los cambios a nivel mundial y las cifras preocupantes en la actualidad, es importante contextualizar la situación actual de Colombia y es por ello que según lo reportado por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar recolectado en la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional – ENSIN 2015 (5) muestra un exceso de peso en adultos del 46 %; en los hombres es de 39,9 % y en las mujeres de 49,6 % (14). Tanto el sobrepeso como la obesidad son más prevalentes en mujeres que en hombres (33% frente a 31,1%, en sobrepeso) (16,6% frente a 8,8%, en obesidad). En adolescentes de 10 a 17 años se presenta un 10% de exceso de peso con mayor prevalencia en la zona urbana que en la rural (11,6% frente a 7,2%), y se presenta más en niñas que en niños (12, % frente a 8,1%). En general, se estima que el 32.3% de la población en nuestro país tiene sobrepeso y 13.7% tiene obesidad. Adicionalmente, la encuesta Nacional de Salud del 2007 encontró que un 32.21% de los colombianos tiene sobrepeso y 13.71% tiene obesidad (10).

2.3. FACTORES DE RIESGO

Respecto a las causas del sobrepeso y la obesidad se habla fundamentalmente de un desequilibrio entre calorías consumidas y calorías gastadas, es decir, un desequilibrio en gasto en energía y se habla principalmente de una malnutrición. El otro aspecto de relevancia es la disminución de la actividad física producto del estilo de vida sedentario debido a la mayor automatización de las actividades laborales, los métodos modernos de transporte y actividades rutinarias en los cuales se desarrolla el ser humano (6).

En su etiopatogenia se considera que la obesidad es una enfermedad multifactorial, reconociéndose factores genéticos, ambientales, metabólicos y endocrinológicos; es de destacar que solo el 2 a 3% de los obesos tendría como causa alguna patología endocrinológica, entre las que destacan hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo y lesiones hipotalámicas asociadas a hiperfagia. Es de aclarar que, pese a que existe o se describe como un factor de riesgo la acumulación excesiva de grasa, puede producir secundariamente alteraciones de la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas (11).

De acuerdo con lo descrito, existen muchos factores de riesgo de la obesidad y actualmente ésta debe considerarse como un síndrome plurifactorial que varía de un individuo a otro, todos los factores se deben tener en cuenta ya que se condicionan unos a otros como círculo vicioso que puede empeorar la situación del individuo. El sexo femenino, nivel de Sisbén 4 o más, y el área demográfica urbana son los principales factores demográficos asociados a sobrepeso y obesidad en la población colombiana comparado con IMC normal (6).

El patrón de alimentación reportado por ENSIN 2010 (4) describe cómo la práctica alimentaria de los colombianos está caracterizada por un bajo consumo de frutas y verduras al día de 66,8% y 28,1% respectivamente; azúcar, miel o panela diariamente en 94,6% de la población; preparaciones fritas diarias del 32%; comidas rápidas en 50%; gaseosas y bebidas azucaradas en 81,2% de la población, de los que 22,1% lo incluye en su alimentación diaria; productos de paquete en 69,6%, de los que 15,2% lo consumen diariamente; el consumo diario de dulces y golosinas es en el 36,6%.

Otros estudios llevados a cabo en países como Estados Unidos muestran que la privación de sueño y angustia mental frecuente, los tiempos prolongados de ayuno relacionados con el desayuno, el tipo de desayuno consumido y el fenómeno del “plato limpio”, son factores asociados al riesgo de sobrepeso y obesidad, que podrían ser explorados en estudios posteriores para la población colombiana. Asimismo, el sobrepeso y la obesidad en los niños están asociados con una serie de factores que se presentan en las diferentes etapas de la vida, incluyendo el período preconcepcional, el embarazo, el tipo de parto, la lactancia materna, el primer año de vida y la infancia (6).

2.4. FISIOPATOLOGÍA

La estabilidad prolongada del peso corporal depende del balance adecuado entre el aporte calórico proveniente de carbohidratos, grasas y proteínas y el gasto energético. Existe una relación inversamente proporcional entre el aporte calórico y el gasto energético, es decir que, si la cantidad de calorías ingeridas son elevadas y el gasto energético insuficiente, estas calorías de más se depositarán en el organismo en forma de grasa, desencadenando un aumento del índice de masa corporal y por ende sobrepeso y diferentes grados de obesidad (1,11).

Después del metabolismo de los alimentos, cada gramo de carbohidratos, grasas y proteínas aportan al organismo 4,9 y 4 calorías respectivamente. En poblaciones norteamericanas se ha identificado que el 45% de las calorías provienen de carbohidratos, el 40% de las grasas y el 15% de las proteínas (11).

El hambre y la saciedad dependen de factores ambientales, culturales y mecanismos fisiológicos originados en centros reguladores en el cerebro humano ubicados principalmente en el hipotálamo, los cuales se relacionan con moléculas endógenas neurotransmisoras específicas (Tabla 2). La estimulación de los núcleos laterales del hipotálamo produce hiperfagia, la destrucción de estos núcleos ocasiona inanición progresiva con su consecuente delgadez; la estimulación de los núcleos ventro mediales del hipotálamo producen saciedad, si se destruyen ocasionan apetito voraz persistente con incremento progresivo de peso y obesidad extrema. También están involucrados los núcleos paraventriculares, dorso mediales y arqueados del hipotálamo. En los núcleos arqueados se concentran muchas hormonas provenientes del tubo digestivo y el tejido adiposo encargadas de regular la ingestión de alimentos y el consumo energético. Los núcleos hipotalámicos regulan la percepción de la saciedad y el comportamiento alimentario, también intervienen en la secreción de algunas hormonas (tiroideas, suprarrenales y de los islotes pancreáticos) importantes en el metabolismo (11).

Tabla 2. Hormonas y neurotransmisores relacionadas con la regulación del metabolismo y el apetito.

Disminución de la ingesta (anorexígeno)	Estimulación de la alimentación (orexígeno)
Hormona estimulante a de los melanocitos (α -MSH)	Neuropéptido Y (NPY)
Leptina	Proteína relacionada con agutí (AGRP)

Serotonina	Hormona concentradora de melanina (MCH)
Noradrenalina	Orexinas A y B
Hormona liberadora de corticotropina	Endorfinas
Insulina	Galanina (CAL)
Colecistocinina (CCK)	Aminoácidos (glutamato y ácido - γ -aminobutírico)
Péptido parecido al glucagón (GLP)	Cortisol
Transcrito regulado por la cocaína y anfetamina (CART)	Grelina
Péptido YY (PYY)	Endocannabinoides

Fuente: Guyton y Hall. Tratado de fisiología. Equilibrio energético, regulación prandial, obesidad y ayuno. Capítulo 71. Décimo tercera edición. 2016.

2.5. DIAGNÓSTICO

Existen diferentes métodos que se usan para establecer si una persona tiene sobrepeso u obesidad y estos se usan según el nivel de atención en salud. En el primer nivel de atención en servicios ambulatorios, se hace uso de las medidas antropométricas, dentro de éstas la más usada es el IMC, aunque no es un buen indicador de adiposidad en personas musculadas como deportistas y en ancianos, es la medida más recomendada y usada en estudios epidemiológicos por su practicidad. Esta medida estima la existencia de aumento de adiposidad, pero no tiene la capacidad de establecer en qué compartimento se encuentra ubicada. Actualmente se ha logrado establecer otros métodos que permiten la medición de grasa visceral ya que se ha determinado que el desarrollo de este tipo de obesidad es la que mayor implicación tiene desde el punto de vista cardiovascular, entre estos tenemos (6):

Medición de pliegues cutáneos y perímetros corporales: se realiza mediante el uso de un picometro, midiendo la grasa subcutánea no la visceral.

Medición de circunferencias o perímetros corporales: dentro de estos tenemos índice cintura cadera, circunferencia de la cintura y diámetro sagital, este último el menos utilizado. Se considera obesidad un índice de cintura cadera mayor a 0.95 en hombres y mayor a 0.80 en mujeres.

La determinación del IMC y la medición de la circunferencia de cintura son estrategias de detección clínica, que nos permiten fácilmente una adecuada clasificación de la cantidad de grasa corporal y de su distribución y de los riesgos asociados a ésta, para establecer así medidas de prevención o de manejo tanto de la obesidad como de sus

enfermedades asociadas. Otros métodos para cuantificar la grasa corporal y su distribución no son de fácil acceso y son de alto costo para un uso masivo en la práctica clínica (8).

Tomografía Axial Computarizada: por medio de la reconstrucción de imágenes permite establecer el área de grasa abdominal y visceral, su inconveniente radica en el uso de radiación ionizante y su elevado costo.

Resonancia Magnética: se usa como alternativa a la tomografía para evitar el uso de radiación ionizante, pero igualmente tiene un elevado costo.

Según la *Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos del Ministerio de Salud y Protección Social del 2016* (8), se refiere “estudios complementarios: los individuos que tienen criterios antropométricos de sobrepeso y obesidad deben ser evaluados para detectar complicaciones asociadas a la obesidad. Debemos tener en cuenta el concepto de Síndrome metabólico que ha causado una auténtica revolución en la estratificación del riesgo cardiovascular, siendo por lo tanto imprescindible su búsqueda en la evaluación de un paciente obeso. Es necesario como mínimo en una evaluación complementaria la determinación de glucosa de ayuno, perfil lipídico: (colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL), hemograma, creatinina, y transaminasas. En la evaluación diagnóstica inicial de un paciente obeso debe tenerse en cuenta la lista de chequeo propuesta por el Consenso Americano de Endocrinólogos Clínicos. Otras determinaciones hormonales como cortisol, insulina, pruebas tiroideas, hormonas sexuales entre otras, al igual que estudios adicionales serán solicitadas según criterio clínico ante la sospecha de obesidades secundarias o de otras complicaciones” (8).

2.6. ENFERMEDADES ASOCIADAS

El aspecto de salud pública que guarda más importancia respecto al impacto de la obesidad radica en su relación con el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, proyectadas como responsables de un importante porcentaje de la mortalidad y morbilidad a nivel mundial. El 80% de estas enfermedades son consideradas prevenibles y se encuentran fuertemente asociadas con estados de obesidad, como es el caso de la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2, ya que se ha reportado que las muertes por este tipo de patologías se han triplicado en los últimos años y su prevalencia es atribuible al exceso de peso (12).

Teniendo en cuenta que la obesidad se presenta por condición multifactorial, puede tener asociado diversas entidades o estados que pueden ser considerados como complicaciones, tales como: síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, hígado graso, síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, reflujo gastroesofágico, discapacidad motora, trastornos psicológicos y de sueño, entre otros. Adicionalmente, la obesidad es un factor de riesgo conocido para muchos tipos de cáncer, incluidos: páncreas, hígado, mama, adenocarcinoma de esófago, endometrio y riñón (6).

2.7. TRATAMIENTO

Las estrategias terapéuticas que logran mayor impacto son aquellas que incluyen manejos interdisciplinarios, abarcando todas las perspectivas del problema, las cuales pueden incluir abordaje nutricional, psicológico, prescripción de actividad física, participación familiar y laboral, la educación en hábitos de vida saludables, prescripción de medicamentos, tratamiento de condiciones secundarias, y finalmente la cirugía bariátrica cuando se considere pertinente (6).

Los anterior depende de la estadificación de la obesidad, lo factores de riesgo y comorbilidades. Según el IMC, la obesidad puede clasificarse en 3 grados (6):

Grado I:	30–34.9 kg/m ²
Grado II:	35–39.9 kg/m ²
Grado III:	40 kg/m ² o más

Los planes nutricionales, la actividad física y las modificaciones de comportamiento son las piedras angulares para el manejo del paciente con obesidad. Sin embargo, la pérdida de peso lograda por modificaciones de estilo de vida es algo limitado y difícil de mantener. La reducción de la ingesta calórica y el aumento del gasto de energía se contrarrestan mediante respuestas fisiológicas adaptativas. No solo por medio del aumento del apetito, sino la disminución de la tasa metabólica en reposo. Este fenómeno, denominado termogénesis adaptativa o adaptación metabólica, impide la pérdida de peso y contribuye a recuperar peso (7). La farmacoterapia en obesidad es una estrategia para compensar los cambios adaptativos en el apetito y el gasto energético que se produce con la pérdida de peso y para mejorar la adherencia a intervenciones en el estilo de vida.

Según la *Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo para el manejo de la Obesidad* (7), el abordaje multidisciplinario puede incluir endocrinólogo o médico experto, médico deportólogo, psicología y/o psiquiatría, y nutrición.

Se recomienda tratamiento farmacológico en pacientes adultos con sobrepeso ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) que tengan comorbilidades relacionadas, así como en pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) que no hayan alcanzado objetivos terapéuticos con intervenciones multicomponente o multidisciplinarias (6).

Los fármacos antiobesidad han variado a través del tiempo por la supresión de algunas moléculas por efectos adversos importantes y la inclusión de otras con nuevos mecanismos de acción. La historia de estos fármacos se remite desde 1940 a los derivados de las anfetaminas, los primeros medicamentos con licencia aprobados por la *Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) - (Food and Drug Administration)*, que siguen estando disponibles en los EE. UU. pero sus propiedades adictivas limitan su uso. Hacia 1990 se inició comercialización de Fentermina, pero tuvo que retirarse por asociación con hipertensión pulmonar y valvulopatías, así como la Sibutramina que en 2010 fue retirada su aprobación por evidencia de un mayor riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (30). En el año 1999 la FDA aprobó el uso de Orlistat. Entre 2010 y 2015, los médicos sólo contaban con Orlistat como fármaco autorizado disponible para su uso y sigue siendo ampliamente recetado. Desafortunadamente, su mecanismo de acción conduce a efectos secundarios gastrointestinales que en ocasiones resultan intolerables y que han limitado un poco su uso. En el 2012 se dio aprobación para Lorcaserín, sin embargo, se retiró por posibles efectos psiquiátricos y cardiovasculares. Hacia 2013 se comercializó la Fentermina/Topiramato y en el 2014 ingresaron Naltrexona/Bupropión y Liraglutide, los cuales continúan vigentes (6, 8).

Orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y gástrica, por tanto, disminuye la absorción de grasa del tracto gastrointestinal hasta en un 30%. Su indicación terapéutica es en pacientes con obesidad por IMC mayor o igual a 30 kg/m^2 o con sobrepeso por IMC mayor o igual a 27 kg/m^2 y al menos un factor de riesgo. Si se indica el tratamiento farmacológico con Orlistat en adultos, se recomienda la dosis de 120 mg 3 veces/ día por vía oral. Puede tomarse durante las comidas o hasta 1 hora después del consumo de alimentos grasos. En el uso crónico del medicamento es prudente considerar la evaluación de niveles de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), pues podría llegar a favorecer los déficits, ante lo cual es necesario administrar multivitamínicos. Como efectos secundarios, Orlistat presenta urgencia fecal, heces aceitosas e incontinencia fecal y no debe utilizarse en embarazo, síndromes de malabsorción o colestasis (7).

El ensayo XENDOS (*Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects*) publicado en el año 2004, se encontró que la adición de Orlistat a las medidas de estilo de vida redujo la progresión a Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes obesos con intolerancia a la glucosa en un 45% durante 4 años (12), reduciendo los niveles de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina. La incidencia acumulada de diabetes en el estudio fue de 6,2 % con Orlistat frente a 9,0 % con placebo, lo que corresponde a una reducción del riesgo del 37,3 %. Además, ha mostrado que mejora la presión arterial, el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (12).

Liraglutide es un análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*, con un 97% de homología de secuencia de aminoácidos con el GLP-1 humano endógeno. Liraglutide se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R) y lo activa. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos. Este fármaco imita al péptido similar al glucagón-1, que se libera en respuesta a la ingesta de alimentos y favorece la disminución del hambre, disminuye la ingesta de alimentos además de retrasar el vaciamiento gástrico. Está indicado, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal inicial de ≥ 30 kg/m² (obesidad) o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño (9, 14).

Liraglutide es una solución inyectable en tipo lapicero para administrar por vía subcutánea debajo del estómago, muslo o en la parte superior del brazo, con una dosis inicial de 0,6 mg una vez al día y se debe aumentar hasta 3,0 mg en incrementos de 0,6 mg en intervalos de al menos una semana para que mejore la tolerancia gastrointestinal. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3,0 mg. Los efectos adversos pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal; está contraindicada en embarazo y pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2; sin embargo, no hay evidencia confirmada de que la Liraglutide cause tumores de células C en humanos (9).

La eficacia y seguridad de Liraglutide 3.0 mg como agente antiobesidad se evaluó en ensayos clínicos controlados de fase III multicéntricos aleatorizados a gran escala, de los cuales 4 hacen parte de *Sociedad y Adiposidad Clínica de Liraglutide en Programa de individuos diabéticos y no diabéticos - SCALE (Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence in non-diabetic and diabetic individuals program)* (13), realizados por *Wadden, et al* en el 2013 como estudio de mantenimiento de 56 semanas (26), por

Pi-Sunyer, et al en el 2015 como estudio de 56 semanas de obesidad y prediabetes (27), *Davies, et al* en el 2015 un estudio de 56 semanas de diabetes (28) y finalmente en 2015 Blackman, et al un estudio de 32 semanas con apnea del sueño (29). El estudio SCALE de mantenimiento (26) mostró que los pacientes sometidos a Liraglutide perdieron un 6,2 % adicional en comparación con el 0,2 % con placebo. En el SCALE diabetes (28), la pérdida de peso promedio fue de 6,0 % con Liraglutide 3,0 mg diarios, 4,7 % con Liraglutide 1,8 mg diarios y 2,0 % con placebo. En el SCALE obesidad y prediabetes (27), los participantes asignados a Liraglutide 3,0 mg diarios perdieron una media de 8,0 % del peso corporal en comparación con 2,6 % en el grupo placebo. Liraglutide se asoció con una reducción del riesgo de alrededor del 80 % en relación con el placebo. Como efectos adicionales de eficacia, se observó en los SCALE una mejora en las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), colesterol total y triglicéridos, junto con una pequeña reducción en la presión arterial sistólica y diastólica (30).

Se recomienda la cirugía bariátrica como opción de tratamiento para adultos con las siguientes situaciones: tener IMC de 40 kg/m² o superior con o sin comorbilidades que pueden mejorar clínicamente con la pérdida de peso o IMC entre 35-40 kg/m² con comorbilidades que pueden mejorar clínicamente con la pérdida de peso. La cirugía bariátrica está indicada primordialmente en aquellos casos en que el tratamiento médico (que es el de primera línea de elección) con dieta, ejercicio y medicamentos y en general siguiendo un programa médico que integra cambios de conducta, actividades físicas y apoyo psicológico, fracasa en conseguir una pérdida de peso sostenida. Clásicamente la cirugía bariátrica se define de acuerdo con su mecanismo de acción en 3 grupos principales: cirugías restrictivas (manga gástrica), cirugías malabsortivas (derivación biliopancreática) y cirugías mixtas (bypass gástrico) (8).

En Colombia sólo se encuentran disponibles aprobados para comercialización Orlistat y Liraglutide por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Existe una gran variedad de marcas comerciales para Orlistat, más de 20, indicando que es una terapia de amplia accesibilidad para la población (11). Para Liraglutide se dispone de dos marcas comerciales, una con autorización de indicación para Diabetes Mellitus y otra obesidad sin Diabetes. Orlistat y Liraglutide (molécula para obesidad) no están financiados dentro del Plan de Beneficios en Salud autorizados en la *Resolución 2481 del 24 de diciembre del 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social* por la cual se actualizan de forma anual integralmente los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC), por lo que se prescriben mediante Mipres (plataforma tecnológica en línea del Ministerio de Salud que permite a los profesionales de salud reportar la prescripción de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC o servicios complementarios) para que sean autorizados y dispensados por el asegurador tipo

Empresa Promotora de Salud para el caso de los usuarios asegurados en el Sistema General de Seguridad Social. Para el caso de usuarios que no se encuentren asegurados o que no cuenten con indicación médica mediante fórmula regular es adquirido públicamente en el mercado bajo costos particulares, mercado que está regulado por la *Base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia en la Circular 10 de 2020* (11) que se respalda por las políticas de regulación de precios y el *Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED)*. Liraglutide (molécula para Diabetes) sí se encuentra financiada condicionada a la UPC.

Se identificó un estudio de revisión sistemática y metaanálisis en red publicado por *Rohan Khera, et al* en el 2016 (31), en dónde se comparó la pérdida de peso y los eventos adversos entre tratamientos farmacológicos para la obesidad incluyendo 28 ensayos clínicos aleatorizados con 29.018 pacientes adultos con sobrepeso y obesidad tratados con agentes para pérdida de peso a largo plazo aprobados por la FDA de EE. UU. (Orlistat, Lorcaserín, Naltrexona-Bupropión, Fentermina-Topiramato o Liraglutide) durante al menos 1 año en comparación con otro agente activo o placebo. Se identificó pacientes con una mediana de edad de 46 años, 74% mujeres, peso corporal medio basal de 100,5 kg y un IMC basal de 36,1 Kg/m². Concluyó que Orlistat, Lorcaserín, Naltrexona-Bupropión, Fentermina-Topiramato y Liraglutide, en comparación con placebo, fueron cada uno asociado con lograr al menos un 5% de pérdida de peso a las 52 semanas. Fentermina-topiramato y Liraglutide se asoció con las mayores probabilidades de lograr al menos un 5% de pérdida de peso.

Otro de los fármacos análogos es la Semaglutida, que se encuentra disponible comercialmente en Colombia, pero en el momento no para tratamiento antiobesidad, se encuentra indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina. En el 2018, *Patrick M O'neal, et al* (32), publicaron un estudio para la eficacia y seguridad de Semaglutida en comparación con Liraglutide y placebo para la pérdida de peso, de tipo ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego, con placebo y con control activo, multicéntrico, de rango de dosis. Participaron 957 individuos con IMC ≥ 30 Kg/m² no diabéticos de 8 países y 71 sitios clínicos, se asignaron 102-103 participantes por grupo de tratamiento activo y 136 en el grupo de placebo combinado, Las características basales medias incluyeron 47 años de edad, peso corporal 111,5 kg e IMC 39.3 kg / m². Las reducciones medias del peso corporal para 0,2 mg o más de Semaglutida frente a Liraglutide fueron todas significativas (-13,8% a -11,2% frente a -7,8%). Se produjo una pérdida de peso estimada del 10% o más en el 10% de los participantes que recibieron placebo en comparación con el 37-65% que recibieron 0,1 mg o más de Semaglutida ($p < 0,0001$ frente a placebo).

3. HIPOTÉISIS

Se plantean las siguientes hipótesis:

Hipótesis Nula (H0): La costo efectividad del uso de Liraglutide es igual a la costo efectividad del uso de Orlistat en el tratamiento de pacientes adultos con obesidad en el sistema de salud colombiano.

Hipótesis Alternativa (HA): La costo efectividad del uso de Liraglutide es diferente a la costo efectividad del uso de Orlistat en el tratamiento de pacientes adultos con obesidad en el sistema de salud colombiano.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la costo efectividad del uso de Liraglutide frente a Orlistat en el tratamiento de pacientes con obesidad, comparando las dos intervenciones en cuanto a costos, desenlaces de eficacia y de seguridad.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de la población a estudio y sus comorbilidades.
- Comparar la efectividad de Liraglutide vs Orlistat en el manejo de pacientes con obesidad, teniendo en cuenta desenlaces de eficacia y seguridad.
- Estimar los costos directos de tipo médico asociados al tratamiento farmacológico de pacientes con obesidad con Liraglutide y con Orlistat, en el escenario planteado de 3 meses de tratamiento dentro del sistema de salud colombiano.

5. METODOLOGÍA

5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo mediante herramientas estadísticas propias de una evaluación económica para la estimación de los costos relacionados con la administración de la intervención y los desenlaces de eficacia y seguridad de Liraglutide frente a Orlistat, obteniéndose la información a partir de la medición del resultado clínico de efectividad en este caso, la reducción de peso corporal de al menos el 5% del peso basal.

5.2. TIPO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio de evaluación económica de costo-efectividad para evaluar, comparar y analizar el valor de dos alternativas terapéuticas, utilizando una aproximación cuantitativa a través de un árbol de decisiones el cual permite describir el desenlace clínico relevante para las alternativas contempladas, incluyendo los costos y el desenlace de seguridad con las probabilidades de dichos eventos en cada escenario.

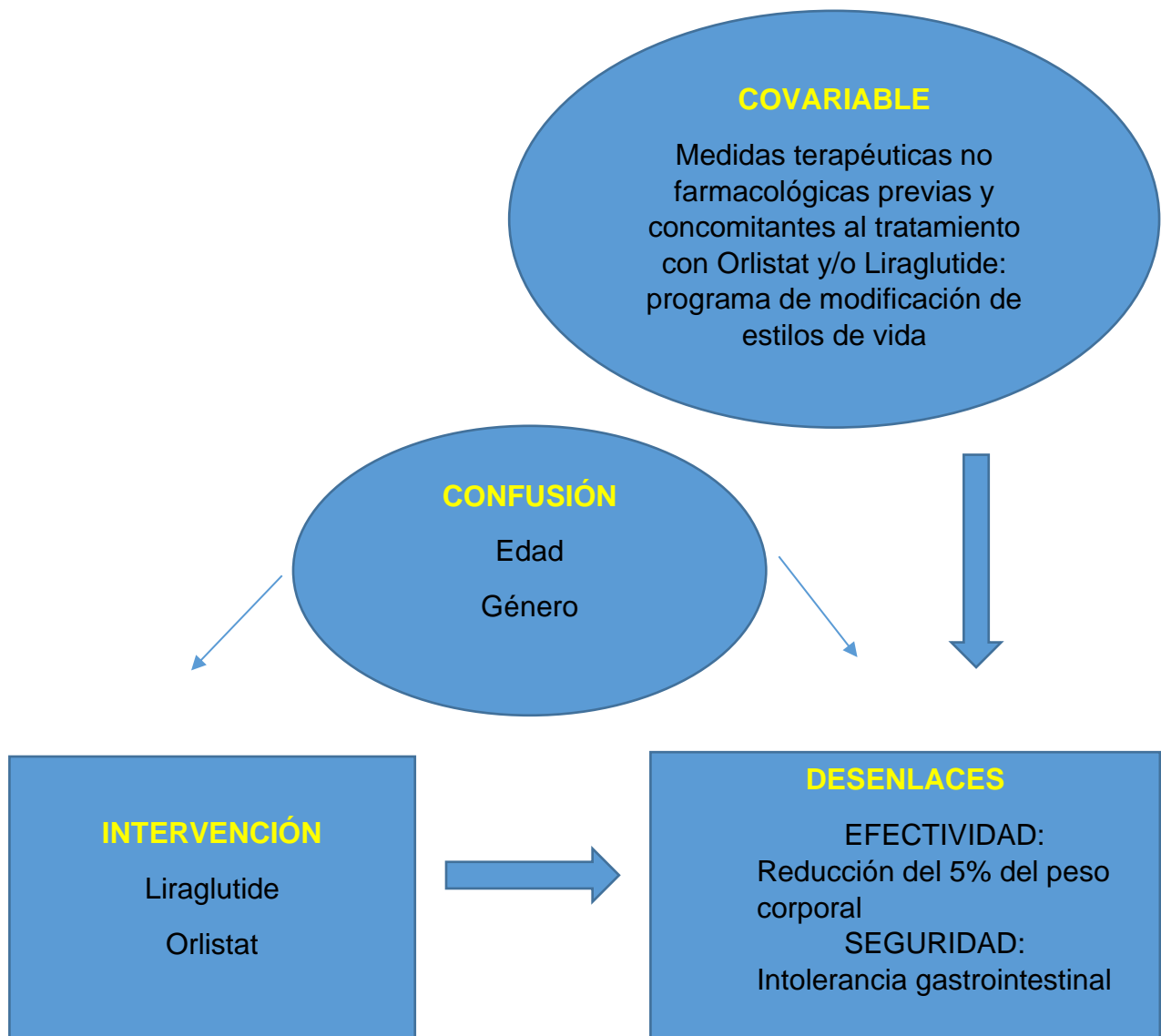
5.3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Se realizó la definición de las variables a estudiar de las terapias farmacológicas para obesidad contempladas en el estudio observacional de cohorte retrospectivo de referencia XENSOR (2), clasificándolas en 3 grupos:

- variables de características sociodemográficas
- variables de desenlace de eficacia
- variables de desenlace de seguridad

5.3.1. DIAGRAMA DE VARIABLES

Figura 1. Variables para estudio de costo efectividad de Orlistat y Liraglutide.



Fuente: Elaboración propia.

5.3.2. TABLA DE VARIABLES

Tabla 3. Descripción de variables del estudio de costo efectividad Orlistat y Liraglutide.

VARIABLES				
Nombre de la variable	Clasificación por la relación en el estudio	Definición	Clasificación por la naturaleza de la variable	Unidad de medida en el estudio
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Edad	Independiente Confusora	Número de años según la fecha de nacimiento	Cuantitativa discreta	Años
Género	Independiente	Conjunto de características físicas y sexuales presentes desde el nacimiento	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino
VARIABLES DE DESENLACES DE EFICACIA				
Peso corporal	Dependiente	Magnitud de la masa corporal	Cuantitativa continua	Kilogramos (Kg)
Índice de masa corporal	Dependiente	Relación entre el peso corporal expresado en kilos y el cuadrado de la talla expresada en metros	Cuantitativa continua	Kilogramos (Kg) / Metro (Mt)
VARIABLES DE DESENLACES DE SEGURIDAD				
Intolerancia gastrointestinal	Dependiente	Signos y síntomas reportados por los pacientes: náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea	Cualitativa dicotómica	Si No

Fuente: Elaboración propia a partir de artículo de referencia (2).

Tabla 4. Denominación de las variables para el modelo de análisis del estudio de costo efectividad de Orlistat y Liraglutide.

N	Descripción de desenlaces	Denominación de la variable
1	Probabilidad de reducción del 5% de peso a los 3 meses con Liraglutide	pCura_L
2	Probabilidad de evento adverso con Liraglutide	pEA_L
3	Probabilidad de reducción del 5% de peso a los 3 meses con Orlistat	pCura_O
4	Probabilidad de evento adverso con Orlistat	pEA_O
5	Costo de tratamiento por 3 meses con Liraglutide	cTto_L
6	Costo asociado a EA con Liraglutide	cEA_L
7	Costo de tratamiento por 3 meses con Orlistat	cTto_O
8	Costo asociado a EA con Orlistat	cEA_O

Fuente: Elaboración propia a partir de la información extraída de los artículos de referencia.

5.4. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se extrajeron los términos de búsqueda de la pregunta de investigación y la estructura PICO para desarrollar el algoritmo de búsqueda en la base de datos PUBMED. Los artículos obtenidos fueron reclutados por los investigadores teniendo en cuenta las siguientes características:

En el primer algoritmo se seleccionaron los términos Mesh en inglés Obesity + drug therapy, se introdujeron limitaciones de tiempo a publicaciones a partir del año 2010, a los idiomas español e inglés y disponibilidad del texto completo libre gratis, arrojando 1.279 publicaciones. Se restringió a Liraglutide encontrando 72 artículos relacionados y a Orlistat encontrando 63 artículos relacionados.

También se utilizó la estrategia de búsqueda con los términos directos Liraglutide + obesity con los mismos filtros de sensibilidad, arrojando 148 publicaciones y con Orlistat + obesitiy encontrando 122 publicaciones.

Se realizó lectura independiente de los títulos, seleccionando aquellos que incluyeran los términos principales y los que se consideraron relevantes para responder la pregunta de investigación. Con la lectura de los títulos se seleccionaron 20 para revisión de los resúmenes por los investigadores, de los cuales los investigadores coincidieron en 6 para realizar lectura completa. Al realizar la lectura completa de los estudios, se amplió la búsqueda a estudios secundarios referenciados. Adicionalmente, se tomaron guías de práctica clínica, publicaciones de portales especiales de obesidad y de expertos en el tema como endocrinólogos y nutricionistas, obtenidos de la revisión realizada para desarrollar el marco teórico.

Se tomó como estudio principal de referencia para extracción de la información el estudio XENSOR (2) de cohorte observacional retrospectivo de abril de 2019, que revisó la efectividad y tolerabilidad de Liraglutide y Orlistat en pacientes con obesidad comparando los resultados clínicos en una cohorte de 500 individuos.

Se construyó una matriz de extracción de resultados en Excel (ver Anexo 1) en la cual se tienen en cuenta los siguientes aspectos:

- el tamaño de la muestra reportado por las investigaciones
- las características de los pacientes
- la condición estudiada con su dosis promedio
- el comparador con su dosis promedio
- el desenlace primario de eficacia
- los desenlaces secundarios de eficacia
- el desenlace primario de seguridad
- los desenlaces secundarios de seguridad
- la mediana de seguimiento
- los resultados de eficacia y seguridad.

Se aplicó la matriz de extracción a 3 artículos de referencia, las cuales se visualizan completas en los Anexos:

- Estudio XENSOR (2).
- Estudio XENDOS (12).
- Estudios SCALE (13, 24, 25, 26, 27, 28, 29).

5.5. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

En los estudios de costo efectividad se presentan diferentes tipos de sesgos y limitaciones, para este estudio se identificó los siguientes:

- **Sesgo de Patrocinio:** las evaluaciones económicas frecuentemente se relacionan con fármaco economía y ésta a su vez con la industria farmacéutica por lo que en algunos casos los estudios se ven influenciados por patrocinio de la industria. En el presente estudio declaramos que no existen conflictos de interés y por lo tanto los resultados serán analizados de forma transparente y veraz.
- **Sesgo de Publicación:** en ocasiones las publicaciones se limitan porque solo se hacen públicos aquellos resultados significativos o positivos. En el presente estudio este sesgo será controlado ya que los resultados se publicarán independientemente de la significancia obtenida y del resultado positivo o negativo para una u otra terapia farmacológica.
- **Limitación en cuanto a la generalización (validez externa) de los resultados a la población y sistema de salud colombianos,** ya que partimos de la base de estudios realizados en países desarrollados (Europa, España) con otras características sociodemográficas y variables clínicas, por lo tanto, se aclara que los resultados obtenidos en este estudio de costo efectividad sirven para el sistema de salud colombiano y no pueden ser extrapolables a otra población.
- **Sesgo de selección de la muestra:** se identificó en el estudio de referencia XENSOR (2) el sesgo en la distribución de las cohortes para cada alternativa terapéutica, ya que para el grupo de Orlistat se estudiaron 400 pacientes mientras que para el grupo de Liraglutide 100 pacientes. Además, en el grupo de Orlistat se menciona un subgrupo de pacientes diabéticos mientras que en el grupo de Liraglutide no se incluyó pacientes con Diabetes Mellitus, lo que puede desencadenar en confusión residual.
- En el estudio de referencia se declaran limitaciones tales como:
 - No se tuvo en cuenta una variable para medición de cambios en un mejor cumplimiento en el estilo de vida
 - Alta tasa de retiros del estudio la cual afecta directamente los resultados en cuanto a sobreestimación de la efectividad y una subestimación de los efectos adversos
 - Pocos pacientes alcanzaron la dosis terapéutica máxima de Liraglutide debido a su alto costo

5.6. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

5.6.1. IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE COSTOS

La identificación de los procedimientos se realizó a través de la búsqueda de los eventos generadores de costos en protocolos y guías correspondientes para la atención a los diferentes desenlaces del modelo. Los precios de los procedimientos fueron estimados con base en el Manual Tarifario SOAT 2020 (3) y mediante reconstrucción de precios a partir del precio comercial de los productos tomado de la Base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia del Ministerio de Salud y Protección Social de marzo de 2020 (11).

Según la Guía de Sobrepeso y Obesidad del Ministerio de Salud del año 2016 (8):

- Se recomienda tratamiento farmacológico en pacientes adultos con sobrepeso (IMC \geq 27 kg/m²) que tengan comorbilidades relacionadas, así como en pacientes obesos (IMC \geq 30 kg/m²) motivados a perder peso, que no hayan alcanzado objetivos terapéuticos con intervenciones multicomponente.
- “Si se indica el tratamiento farmacológico con Orlistat en adultos, se recomienda la dosis de 120 mg 3 veces/ día. Se recomienda continuar la terapia farmacológica si se ha logrado la pérdida del 5% del peso corporal durante los primeros 3 meses”.
- Es necesario como mínimo en una evaluación complementaria la determinación de glucosa de ayuno, perfil lipídico: (colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL), hemograma, creatinina, y transaminasas”. Otras determinaciones hormonales como cortisol, insulina, pruebas tiroideas, hormonas sexuales entre otras, al igual que estudios adicionales serán solicitadas según criterio clínico ante la sospecha de obesidades secundarias o de otras complicaciones”.

Para la terapia farmacológica nueva Liraglutide que se evaluará en este estudio no está incluida hasta el momento en la Guía de Obesidad del Ministerio de Salud del año 2016 de Colombia (8), por lo tanto, se asumirá que los pacientes candidatos para ésta terapia farmacológica deberán cumplir las condiciones definidas en el documento Ficha Técnica del producto comercial Liraglutide (Saxenda) (14) y Recomendaciones De La Asociación Colombiana De Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo Para El Manejo De La Obesidad (9).

Tabla 5. Costos unitarios de las intervenciones Liraglutide y Orlistat.

Servicios	Recurso	Costo unitario	Frecuencia de uso en 3 meses	Valor por paciente tratado con Orlistat por 3 meses	Valor por paciente tratado con Liraglutide por 3 meses
Consulta ambulatoria de medicina general	Médico general	\$35100	2	35100	35100
Laboratorios iniciales: Perfil lipídico Glicemia TGO TGP CH Creatinina TSH	Laboratorio clínico	\$83400 \$14600 \$25500 \$25500 \$24300 \$14000 \$77000	1	264300	264300
Consulta ambulatoria con medicina especializada en endocrinología	Médico especialista en endocrinología	\$50600	1	50600	50600
Orlistat 360mg / día (120mg c/8horas)	Medicamento Orlistat	\$9043	Diario	813870	NA
Liraglutide 3mg / día	Medicamento Liraglutide	\$25350	Diario	NA	2281500

Consulta ambulatoria con nutrición	Profesional de nutrición y dietética	\$25500	1	25500	25500
Laboratorios de control: Glicemia Hb1AC	Laboratorio Clínico	\$14600 \$53500	1	68100	68100
Consulta ambulatoria de control con medicina especializada en endocrinología con resultados de laboratorio	Médico especialista en endocrinología	\$50600	1	50600	50600
Total de costos de todos los servicios asociados al tratamiento				1.308.070	2.775.700

Fuente: Elaboración propia.

Para el costeo del desenlace de seguridad correspondiente a lo descrito en el artículo de referencia (2), se estableció que el evento secundario más frecuente asociado a estas terapias fue de origen gastrointestinal, específicamente intolerancia gastrointestinal por náuseas, vómito, diarrea y/o dolor abdominal.

En el artículo se describe que: “La frecuencia de los efectos adversos de los tratamientos se estimó del reporte en la literatura, de los ensayos clínicos incluidos en el estudio. Los costes se estimaron considerando el manejo convencional de cada evento, tomando en cuenta los auxiliares diagnósticos y tratamiento farmacológico correspondiente”.

Los costos se calcularon teniendo en cuenta el promedio de precios comerciales en 5 droguerías de Bogotá, ya que no hay referencia de los medicamentos en la Base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia del Ministerio de Salud y Protección Social de marzo de 2020 (11).

Tabla 6. Costos unitarios de las intervenciones Liraglutide y Orlistat.

Servicios	Recurso	Costo unitario	Frecuencia de uso en 3 meses	Valor por paciente tratado con Orlistat por 3 meses	Valor por paciente tratado con Liraglutide por 3 meses
Consulta ambulatoria de medicina general	Médico general	\$35100	2	35100	35100
Omeprazol Cápsula 20mg cada 24 horas	Medicamento	\$300	30 días	9000	9000
Metoclopramida Tableta 10mg cada 8 horas	Medicamento	\$200	5 días	3000	3000
Sales de rehidratación oral Polvo en sobre cada 24 horas	Medicamento	\$1500	3 días	4500	4500
Total de costos				51600	51600

Fuente: Elaboración propia.

5.6.2. DESCRIPCIÓN DE DESENLACES

Los desenlaces se describen según el estudio de referencia XENSOR (2):

5.6.2.1. DESENLACE DE EFECTIVIDAD

La efectividad de las 2 terapias se midió teniendo en cuenta el resultado de reducción del peso corporal de al menos el 5% del peso basal a los 3 meses de seguimiento. Los pacientes del estudio habían permanecido bajo un programa de modificación de estilos de vida durante los 6 meses previos a iniciar el tratamiento farmacológico.

En este caso se encontró que para Liraglutide se presentó una disminución del 5 al 10% del peso corporal en el 69,4% de los individuos tratados, mientras que para Orlistat fue de 38,5%. La pérdida de peso inicial con Liraglutide (-6,4 kg) fue significativamente mayor que la observada con Orlistat (-3,8 kg) a los 3 meses.

El desenlace de efectividad puede afectarse por deserción del tratamiento, mencionando que la adherencia al tratamiento a los 3 a 6 meses de seguimiento, fue mayor para Liraglutide (75%) que para Orlistat (64.8%).

5.6.2.2. DESENLACE DE SEGURIDAD

Para el estudio de referencia se describió como principal efecto secundario asociado al medicamento intolerancia gastrointestinal en el 10,8% de los pacientes tratados con Orlistat y en el 1% con Liraglutide. No se describen muertes asociadas al uso de las terapias. Dentro de los síntomas gastrointestinales, el más frecuente con Orlistat fue la diarrea y con Liraglutide fue las náuseas. Todos los eventos fueron leves excepto 1 evento con Liraglutide que requirió asistencia médica.

5.7. SUPUESTOS DE LA EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES

Los supuestos son construidos partiendo de los resultados del estudio observacional retrospectivo de referencia XENSOR (2) en el que se evalúa la efectividad de las 2 intervenciones farmacológicas teniendo en cuenta el principal desenlace de efectividad que es la reducción del peso. Este estudio fue seleccionado por ser el único comparativo entre las 2 terapias, lo que nos permite definir sobre una base más fundamentada las comparaciones de las efectividades.

- El desenlace de eficacia es reducción en el peso corporal de al menos 5%
- El desenlace de seguridad es intolerancia gastrointestinal

Se muestra en la tabla las probabilidades de estos desenlaces:

Tabla 7. Probabilidad del modelo.

N	Descripción de desenlaces	Variable	Casobase	Rango (IC 95%)	
				Mínimo	Máximo
1	Probabilidad de reducción del 5% de peso a los 3 meses con Liraglutide	pCura_L	0.565	0.468	0.662
2	Probabilidad de evento adverso con Liraglutide	pEA_L	0.010	-0.010	0.030
3	Probabilidad de reducción del 5% de peso a los 3 meses con Orlistat	pCura_O	0.307	0.217	0.397
4	Probabilidad de evento adverso con Orlistat	pEA_O	0.108	0.047	0.169

Fuente: Elaboración propia.

5.8. HORIZONTE TEMPORAL

El horizonte temporal del presente estudio de evaluación económica son 3 meses, que van desde la valoración médica por especialista en endocrinología del programa de obesidad en el que se incluyen pacientes con IMC mayor de 30 mg/kg² y mayor de 27 mg/kg² con comorbilidades, a quienes se les inicia la terapia farmacológica.

En la presente evaluación económica no se realiza ajuste por tasa de descuento de las probabilidades de efectividad y costos, ya que el horizonte temporal no supera 1 año de seguimiento, el seguimiento fue evaluado a los 3 meses.

5.9. PERSPECTIVA DEL ANÁLISIS

La perspectiva de la evaluación fue la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) como pagador y proveedor de servicios de salud. Incluye los costos directos médicos asociados al uso de la terapia farmacológica y al tratamiento de los efectos secundarios. Tiene alcance al ámbito ambulatorio, en programas de pacientes con obesidad y enfermedades crónicas.

5.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se calcularon los costos por paciente, por nodo y por cohorte para cada uno de los desenlaces tanto para Liraglutide como para Orlistat. Los costos por paciente corresponden a costos del precio base de tratamiento, la valoración médica ambulatoria por medicina general y especializada y los exámenes de laboratorio clínico de ingreso y de control.

Los costos se calcularon para cada paciente a partir del nodo de decisión del que se desprendieron las 2 cohortes, Liraglutide y Orlistat. De cada una de estas cohortes se desprende un nodo de probabilidad resultando en 2 grupos: uno de pérdida de peso y otro de no pérdida de peso, finalizando con nodos terminales en los que se describe la presencia y/o ausencia de eventos adversos asociados a la terapia.

5.11. TEORÍA DE DECISIÓN

Existen diferentes modelos que permiten realizar un estudio de costo efectividad, se utilizó el modelo de análisis de árbol de decisión porque permite comparar 2 terapias mutuamente excluyentes y de esta manera representar gráficamente los desenlaces de seguridad y eficacia descritos, el cual se construyó mediante Excel 2016. Se tuvieron en cuenta las probabilidades asociadas a los desenlaces reportadas en el estudio XENSOR (2), Se extendió el análisis hasta los desenlaces posibles en un horizonte temporal de 3 meses.

5.12. SUPUESTOS DEL MODELO FÁRMACO-ECONÓMICO

- La dosis de Liraglutide fue de 3mg subcutánea (SC) al día por 3 meses, se inició con dosis bajas de 0,6mg, la cual se fue incrementando 0,6mg cada semana hasta alcanzar la dosis máxima (3mg).
- La dosis de Orlistat fue de 360mg vía oral (VO) al día por 3 meses, repartidas en 120mg vo cada 8 horas con cada comida principal.
- La mediana de aparición del desenlace de eficacia para ambas terapias es de 3 meses.
- La mediana de aparición del desenlace de seguridad fue durante el primer mes.
- Se asume que todos los pacientes que presentaron intolerancia gastrointestinal durante el primer mes acudieron a cita de valoración por medicina general de forma ambulatoria y recibieron manejo sintomático con duración aproximada entre 1 y 4 semanas.

5.13. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

El presente enfoque se ha basado en el escenario normativo para el cálculo de los costos, por lo que además se considera realizar el análisis de sensibilidad con el fin de determinar el grado de incertidumbre asociado a los valores obtenidos; para este proceso es necesario tener en cuenta:

- Plano de costo efectividad

Nos permite visualizar de una manera gráfica y concreta, las 4 posibilidades existentes cuando comparamos dos o más alternativas terapéuticas, en este caso dos fármacos (Liraglutide y Orlistat)

Los 4 posibles desenlaces son:

1. Tratamiento más efectivo y más costoso.
2. Tratamiento más efectivo y menos costoso.
3. Tratamiento menos efectivo y menos costoso.
4. Tratamiento menos efectivo y más costoso.

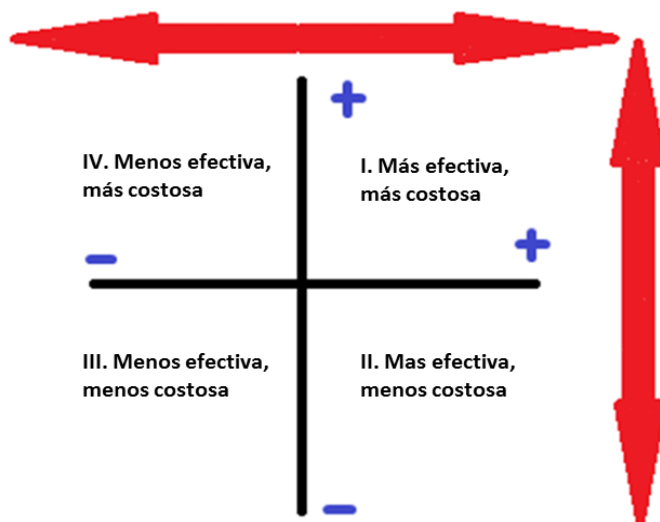
Lo anterior nos permite determinar los posibles escenarios pesimistas y optimistas.

Cuando salen al mercado nuevas moléculas, por lo general se trata de medicamentos con mayor efectividad, pero asociados a un mayor costo, este es el escenario más frecuente, lo ideal sería obtener una nueva molécula más efectiva y menos costosa (*escenario optimista*), los cuales se describen en el plano en el cuadrante I y II.

Los *escenarios pesimistas* hacen referencia a medicamentos menos efectivos y más costosos y/o medicamentos menos efectivo y menos costoso, este último podría considerarse en ciertos casos o condiciones específicas del paciente y la enfermedad a estudio. Este tipo de escenarios se representan en los cuadrantes III y IV del plano. (Ver figura 2).

En el presente estudio hemos determinado que al comparar Liraglutide vs Orlistat, esta relación se ubica en el cuadrante I, es decir la nueva intervención (Liraglutide) para el tratamiento de la obesidad en Colombia posiblemente sea más efectiva, pero a su vez más costosa.

Figura 2. Plano de costo efectividad para modelo de análisis.

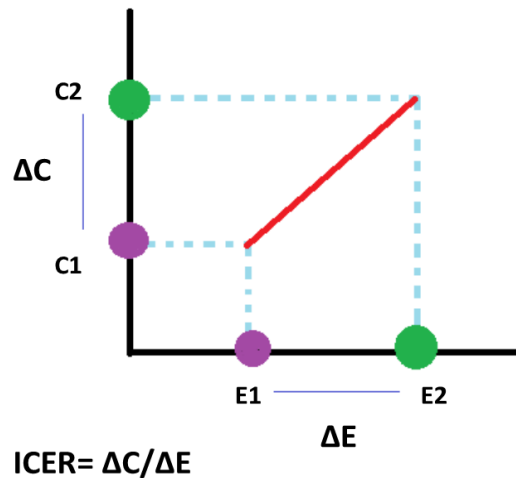


Fuente: Elaboración propia.

Asumiendo que la nueva opción terapéutica aportará una mayor efectividad, pero con un coste asociado mayor (cuadrante I), será necesario calcular el *CCEI* (*Cociente de Costo efectividad incremental*) para ver si puede considerarse coste-efectivo o no a este nuevo tratamiento.

De esta manera con la ubicación de cuadrantes y cálculo de CCEI se determinará el costo adicional que se tendrá que pagar por lograr una unidad adicional de efectividad con la opción terapéutica que genera mejores resultados en cada paciente, lo que le ayudará a tomar una decisión más razonada y lógica.

Figura 3. Gráfica de la tendencia de efectividad y costos.



Fuente: Elaboración propia.

*ICER se refiere a CCEI (Cociente de costo efectividad incremental).

5.14. PLAN DE DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

El estudio en mención se presenta como proyecto para requisito de grado de la Especialización en Epidemiología de la Universidad del Rosario en convenio con la Universidad CES, sobre lo cual posteriormente en segunda instancia, con previa autorización y aprobación por el Comité de Investigación, conformará parte del Repositorio Institucional de la Universidad del Rosario.

Por otra parte, se presentará como artículo para publicar en una revista de interés en salud a nivel nacional como soporte para recomendaciones terapéuticas basados en las características del sistema de salud colombiano, además del diseño de fichas técnicas que incluyan el algoritmo de manejo de la obesidad en Colombia, teniendo en cuenta los recursos disponibles para nuestro sistema de salud y los resultados obtenidos en el presente estudio.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Conforme a la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, por medio de la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en la salud, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo debido a que la fuente de información es secundaria y no se realizó intervención alguna en la población teniendo en cuenta que se trabajó con una cohorte de pacientes hipotética.

Acorde con el tipo metodológico del estudio no se tiene en cuenta consideraciones éticas con los pacientes, ninguno de los investigadores declara conflictos de interés y la rigurosidad metodológica controlará los sesgos de la literatura de referencia.

7. RESULTADOS

Con la búsqueda sistemática en las bases de datos en el Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Educación de la Universidad del Rosario para ANTI-OBESITY AGENTS [DECS] y términos individuales de la temática (Obesity, drug therapy, Orlistat, Liraglutide), se identificó para la fecha de búsqueda (2019-2020) un único artículo que incluyó la comparación de las 2 terapias de interés, siendo un estudio de cohorte observacional retrospectivo (2). Se sometieron a lectura y revisión completa los artículos descritos en la Tabla 8 y se excluyeron los otros referenciados en la Bibliografía, debido a que evalúan las terapias farmacológicas con comparadores de no interés para los objetivos del presente estudio tales como placebo, tratamiento quirúrgico, moléculas no aprobadas disponibles comercialmente para Colombia, moléculas disponibles en Colombia aprobadas sólo para uso en Diabetes Mellitus.

Tabla 8. Artículos revisados para construcción del análisis de costo efectividad.

Referencia bibliográfica	Año de publicación	Muestra de población	Intervenciones	Resultado - Conclusión
Gorgojo J, et al Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study (2)	2019	500	Orlistat Liraglutide	Liraglutide mostró una mayor efectividad en la pérdida de peso en comparación con Orlistat y mejoró varios factores de riesgo cardiovascular y metabólicos asociados con obesidad
Jarl S. Torgerson, et al. Estudio Xenical en la prevención de la diabetes en sujetos obesos - XENDOS (12)	2004	3305	Orlistat Placebo	En comparación con los cambios de estilo de vida solos, Orlistat más cambios en el estilo de vida dieron como resultado una mayor reducción en la incidencia de diabetes tipo 2 durante 4 años y produjeron una mayor pérdida de peso en una población obesa clínicamente representativa. La diferencia en la incidencia de diabetes fue detectable sólo en el subgrupo

				de Intolerancia a la glucosa; la pérdida de peso fue similar en sujetos con y sin intolerancia a glucosa
Arne Astrup, et al Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study (25)	2015	564	Liraglutide Orlistat Placebo	Más pacientes redujeron más del 5% de peso con Liraglutide que al usar placebo u Orlistat. Los desenlaces de seguridad se presentaron como síntomas de Intolerancia gastrointestinal leve a moderada
Minyi L., et al. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity (23)	2019	Modelamiento o microsimulación a 100.000 pacientes	Fentermina, Fentermina/Topiramato, Liraglutide, Orlistat, Lorcaserín, Semaglutida	Fentermina es un tratamiento costo efectivo y rentable para la reducción de peso, Semaglutida es la molécula que logra mayor eficacia, pero con un alto costo, y por su parte Liraglutide tuvo un comportamiento comparable a Semaglutida

Fuente: Elaboración propia.

Descripción de variables sociodemográficas y características clínicas

Los pacientes tratados con Liraglutide y Orlistat evaluados en el estudio de referencia XENSOR (2), presentaron las siguientes características:

Tabla 9. Características basales de los pacientes tratados con Orlistat y Liraglutide.

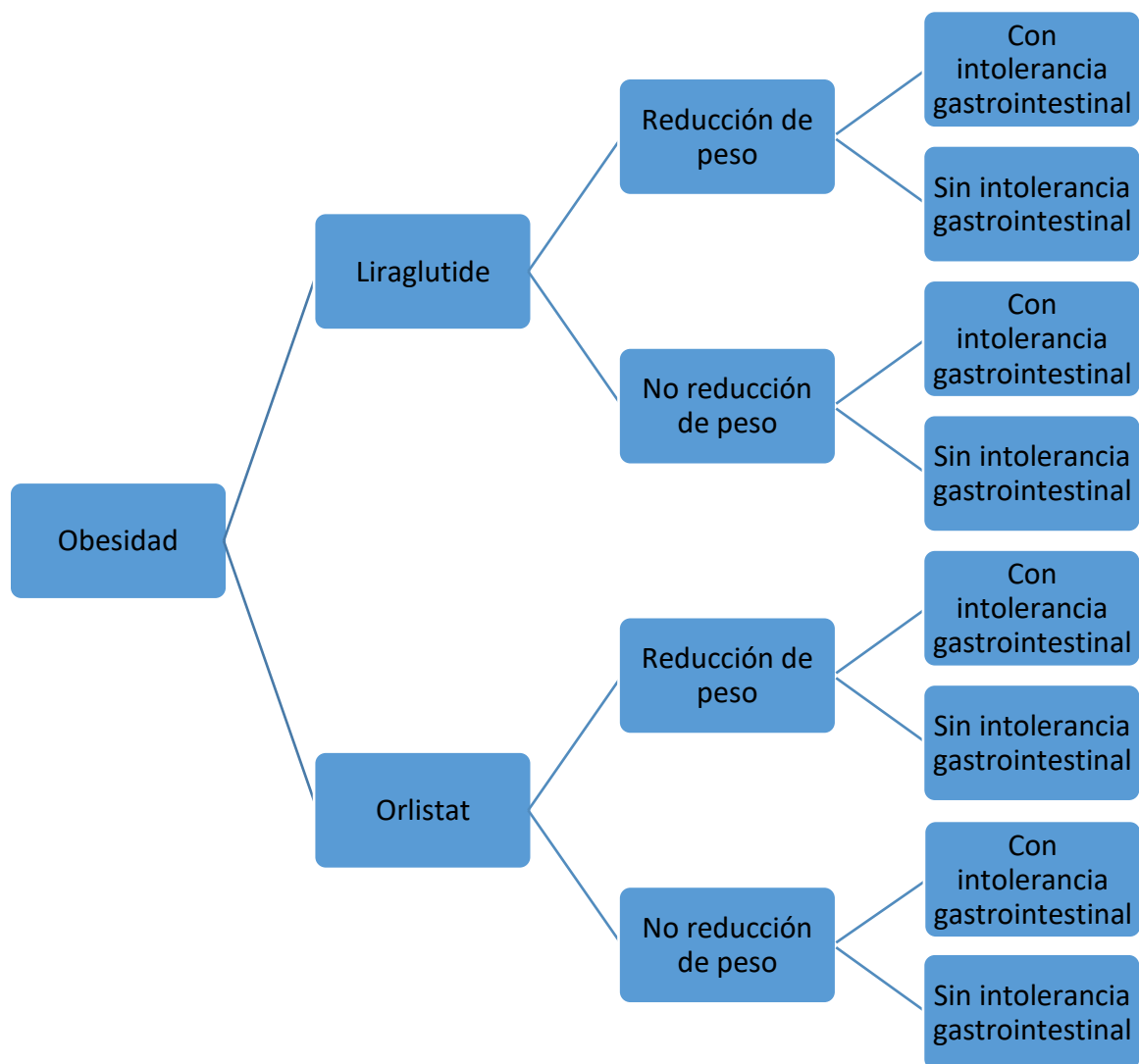
Variable	Grupo de Orlistat	Grupo de Liraglutide
Género femenino (%)	75	73
Edad (años)	47.3 (12.3)	51.9 (11.3)
Peso (Kg)	107.8 (19.1)	105.1 (18.6)
Talla (cm)	161.4 (9.7)	162.6 (10.0)
IMC (Kg/m ²)	41.4 (6.7)	39.7 (5.3)
Terapia previa con otro fármaco reductor de peso (Si)	23.8	53
Hipercolesterolemia (%)	60.8	46.0
Hipertrigliceridemia (%)	32.5	19.0
Prediabetes (%)	40.0	35
Diabetes Mellitus tipo 2 (%)	20.3	0

Fuente: Elaboración propia con datos tomados de XENSOR (2).

Descripción de resultados del modelo de decisión

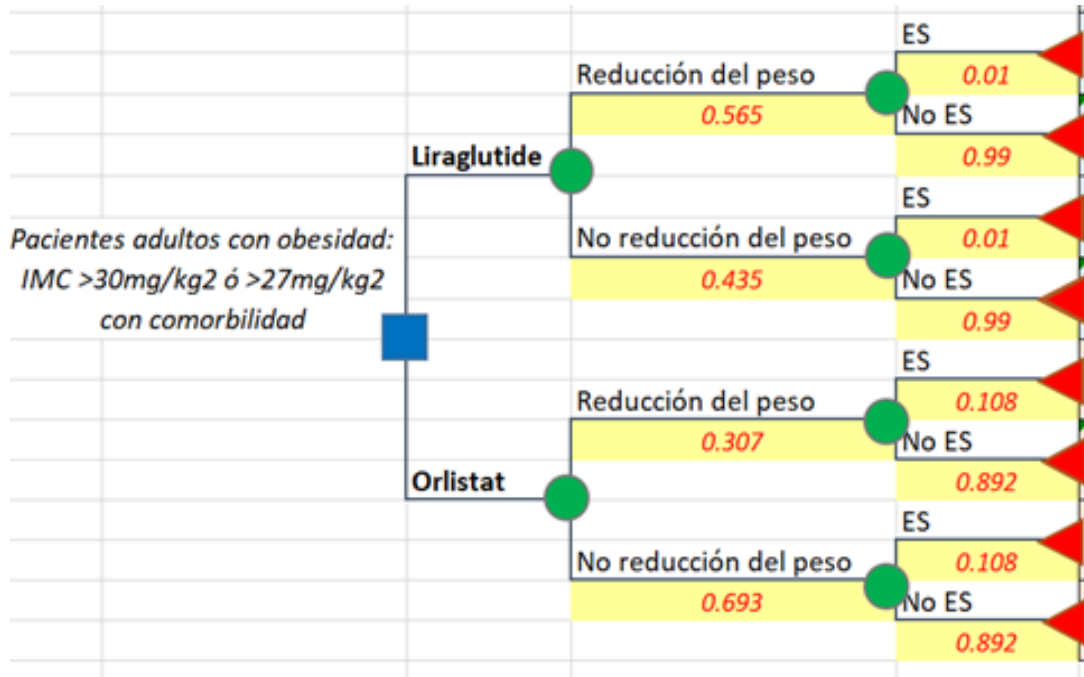
El árbol de decisiones empieza su construcción de izquierda a derecha, la raíz del árbol corresponde a la población total del estudio (pacientes con IMC >30 o >27 mg/kg² asociado a comorbilidad), continua con el nodo de decisión representado por un cuadrado del que se desprenden las dos opciones terapéuticas, en este caso el grupo correspondiente a aquellos pacientes tratados con Liraglutide (n=100) y el grupo correspondiente a aquellos pacientes tratados con Orlistat (n=400); de cada rama anteriormente mencionada nace el nodo de probabilidad, representado por un círculo, del cual se desprenden dos ramas que corresponden a la presencia o ausencia del desenlace de eficacia, es decir pacientes que redujeron peso >5% en el grupo de Liraglutide (56.5%), pacientes sin reducción de peso en este grupo (43.5%) y pacientes que redujeron peso >5% en el grupo de Orlistat (30.7%) en contraposición a aquellos que no redujeron peso con esta intervención (69.3%). La suma de las probabilidades correspondientes a las ramas que se originaron del nodo de probabilidad es igual a 1 (100%).

Figura 4. Esquema descriptivo de los eventos en el árbol de decisiones.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 5. Representación de los eventos en el esquema de árbol de decisiones.



Fuente: Elaboración propia.

Para cada desenlace de eficacia, existe un desenlace de seguridad que tiene que ver con la presencia o ausencia de efecto secundario de la terapia usada, y se representan por los nodos terminales mediante un triángulo con dirección hacia la izquierda. En total obtuvimos 4 nodos terminales para cada intervención terapéutica los cuales se describen a continuación:

- Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y con evento adverso
- Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y sin evento adverso
- Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y con evento adverso
- Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y sin evento adverso
- Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y con evento adverso
- Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y sin evento adverso
- Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y con evento adverso
- Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y sin evento adverso

Lo siguiente fue calcular la probabilidad esperada para cada nodo terminal, la cual resulta de la multiplicación de cada una de las probabilidades de la rama, es decir la probabilidad asociada al desenlace de eficacia multiplicada por la probabilidad asociada al desenlace de seguridad. Se muestra el desarrollo de este cálculo:

Eventos	Probabilidad Desenlace de eficacia	Probabilidad Desenlace de seguridad	Probabilidad esperada
Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y con evento adverso	0.565	0.01	0.00565
Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y sin evento adverso	0.565	0.99	0.55935
Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y con evento adverso	0.435	0.01	0.00435
Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y sin evento adverso	0.435	0.99	0.43065
Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y con evento adverso	0.307	0.108	0.033156
Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y sin evento adverso	0.307	0.892	0.273844
Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y con evento adverso	0.693	0.108	0.074844
Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y sin evento	0.693	0.892	0.618156

Seguidamente se realizó el cálculo del costo neto de cada evento, el cual se calculó teniendo en cuenta los dos contextos para cada intervención, es decir el costo asociado al tratamiento más el costo asociado al evento de seguridad. Una vez calculado la probabilidad esperada y los costos netos, el paso a seguir es el cálculo de los costos esperados, el cual se obtiene al multiplicar los anteriores valores, así:

Eventos	Costos unitarios	Costos esperados
Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y con evento adverso	2827300	15974.245
Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y sin evento adverso	2775700	1552587.795
Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y con evento adverso	2827300	12298.755
Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y sin evento adverso	2775700	1195355.205
Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y con evento adverso	1359670	45081.21852
Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y sin evento adverso	1308070	358207.1211
Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y con evento adverso	1359670	101763.1415
Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y sin evento adverso	1308070	808591.3189

Continuando de izquierda a derecha, llegamos a la columna de resultado en la que vamos a evaluar cuál es el resultado clínico de interés para nuestro estudio, teniendo en cuenta que el objetivo es encontrar el tratamiento más costo efectivo para el

paciente, se determinó que el desenlace a evaluar será: pacientes con reducción de peso >5% para cada una de las intervenciones y sin efecto secundario asociado a los medicamentos usados. Por lo tanto, al mejor desenlace para nuestro problema de interés le asignaremos el valor de 1 (reducción de peso sin evento adverso para cada una de las terapias) y los demás desenlaces el valor de 0.

Eventos	Resultado
Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y con evento adverso	0
Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y sin evento adverso	1
Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y con evento adverso	0
Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y sin evento adverso	0
Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y con evento adverso	0
Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y sin evento adverso	1
Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y con evento adverso	0
Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y sin evento adverso	0

Posteriormente pasamos al cálculo de la efectividad total para cada una de las alternativas, la cual se obtiene por medio de la suma producto de los valores de la columna de la probabilidad esperada por los valores de la columna de resultado (valores asignados según el desenlace de interés a estudiar, cero o uno), para cada alternativa de tratamiento.

Alternativa terapéutica	Probabilidad esperada de los eventos	Resultado	Efectividad total
Liraglutide	0.00565	0	0.55935
	0.55935	1	
	0.00435	0	
	0.43065	0	
Orlistat	0.033156	0	0.273844
	0.273844	1	
	0.074844	0	
	0.618156	0	

La efectividad total varía si se reasigna un valor diferente a los resultados, teniendo en cuenta el resultado de interés que estemos buscando. En nuestro estudio podríamos incluir como resultado de interés a aquellos pacientes que redujeron peso y que también presentaron eventos secundarios asociados al medicamento, teniendo en cuenta que estos eventos fueron de intensidad leve y no afectaron la continuidad del tratamiento en todos los casos. Sin embargo, se continuó el análisis considerando evaluar el mejor desenlace ya descrito como reducción de peso sin evento adverso para cada una de las terapias.

Finalmente, se calculó el costo total el cual resulta de sumar todos los costos esperados independientemente del desenlace, obteniendo los siguientes valores:

Eventos	Costos esperados	Costo total
Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y con evento adverso	15974.245	2776216
Pacientes tratados con Liraglutide, con reducción de peso y sin evento adverso	1552587.795	
Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y con evento adverso	12298.755	
Pacientes tratados con Liraglutide, sin reducción de peso y sin evento adverso	1195355.205	
Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y con evento adverso	45081.21852	1313642.8
Pacientes tratados con Orlistat, con reducción de peso y sin evento adverso	358207.1211	
Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y con evento adverso	101763.1415	
Pacientes tratados con Orlistat, sin reducción de peso y sin evento adverso	808591.3189	

Con los valores obtenidos de todos los cálculos anteriores, se debe determinar cuál alternativa terapéutica aporta una mayor efectividad, para lo cual se utiliza el *Cociente de Costo Efectividad Incremental (CCEI)*, que se obtiene al comparar la diferencia de los costos en el numerador y la diferencia de las efectividades en el denominador, para cada una de las intervenciones estudiadas como se representa acá:

CCEI: $\frac{\text{Costo total de Liraglutide (CB)} - \text{costo total de Orlistat (CA)}}{\text{Efectividad de Liraglutide (EB)} - \text{efectividad de Orlistat (EA)}}$

Según Soto A., Javier en Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria (15), “El CCEI describe el coste extra que es necesario pagar por conseguir una unidad extra de efectividad cuando se compara la opción terapéutica que produce mayores resultados en salud con unos costes asociados más altos (habitualmente, un nuevo tratamiento) con la alternativa que produce menores resultados con costes asociados más bajos (normalmente, el tratamiento de referencia que ya estaba en el mercado). Representa la relación entre el valor terapéutico añadido y el coste de oportunidad cuando se comparan las dos alternativas terapéuticas”.

El cociente nos permite interpretar en el presente estudio que para obtener 1 caso adicional de reducción del 5% del peso corporal respecto al peso basal sin evento secundario usando Liraglutide se debe pagar \$5,122,740.68 comparado con Orlistat. Una vez los resultados se hayan analizado e interpretado, se necesita conocer el grado de solidez de los resultados de costo efectividad para lo cual se realiza un análisis de sensibilidad. Para este estudio se hará un análisis univariado determinístico.

Análisis de sensibilidad

En todo estudio de costo efectividad, una vez calculado el CCEI, es necesario determinar el grado de incertidumbre y su impacto en nuestro resultado, para establecer este escenario, realizamos el análisis de sensibilidad. Es decir, analizaremos cómo afecta la variabilidad de los datos sobre el caso base en la obtención del resultado (CCEI). En nuestro caso, realizamos un análisis de sensibilidad determinístico que incluye la probabilidad de mejoría, la probabilidad del evento adverso y la media del costo para cada alternativa de tratamiento, asociado a su intervalo de confianza, es decir el valor máximo y mínimo para cada resultado.

El análisis de sensibilidad determinístico puede realizarse de diferentes maneras, en el presente estudio elegimos realizar el análisis determinístico univariado o de una sola vía, es decir analizando la variabilidad de una sola variable, en este caso vamos a determinar cómo se comporta la variable “reducción de peso >5% con Liraglutide” al cambiar los valores de la probabilidad del desenlace, recordemos que el valor del caso base fue : $p: 0,565$ (es decir el 56.5% de los pacientes tratados con Liraglutide redujeron el 5% del peso a los 3 meses), para este valor de p , el CCEI fue de \$5122740. En este análisis incluimos 5 valores de p para esta variable los cuales están comprendidos entre el valor mínimo y máximo de su IC 95% y fueron los siguientes: 0.468, 0.516, 0.590, 0.614 y 0.662; para cada uno de los cuales se obtuvo un CCEI, como se muestra en la tabla:

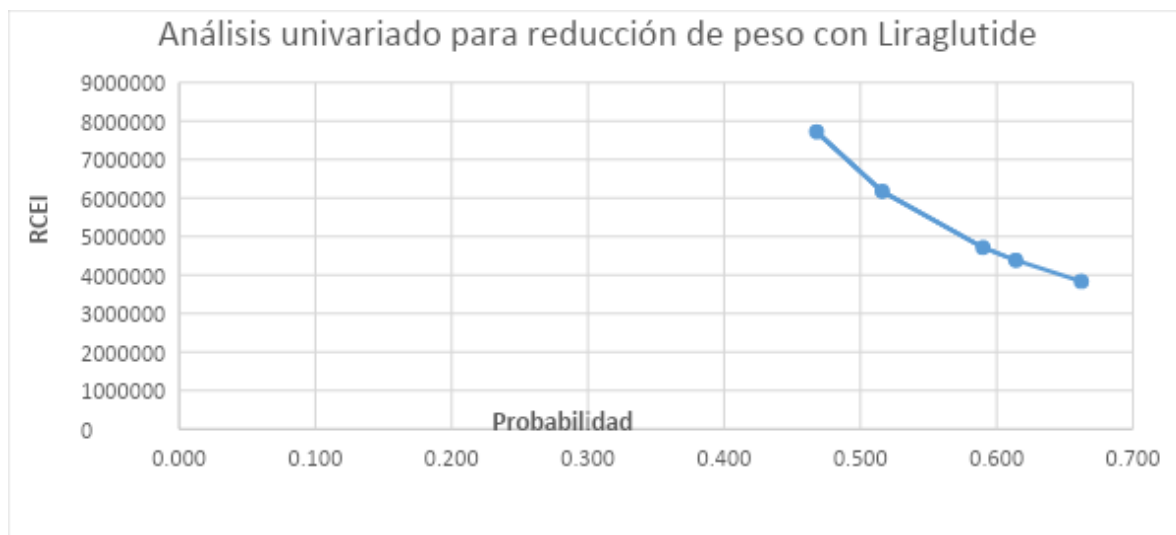
Tabla 10. Análisis de sensibilidad univariado determinístico basado en la razón de costo efectividad incremental para Liraglutide.

pCura_L	RCEI
0.468	7719041.989
0.516	6171299.094
0.590	4714085.143
0.614	4378751.916
0.662	3833381.909

Fuente: Elaboración propia.

Al graficar los valores obtenidos podemos evidenciar que a medida que aumenta la probabilidad de reducción de peso disminuye el CCEI, la variable probabilidad de reducción de peso con Liraglutide (pCura_L) es inversamente proporcional al CCEI.

Figura 6. Gráfica del análisis de sensibilidad univariado determinístico basado en la razón de costo efectividad incremental para Liraglutide.



Fuente: Elaboración propia.

En un modelo determinístico, tanto a los parámetros como a las variables temporales se les asignan valores determinados con certeza absoluta de que no van a cambiar a lo largo del horizonte temporal del estudio (15).

El análisis de tornado es la representación gráfica de los valores de CCEI calculados con los valores netos del caso base, en comparación con los CCEI calculados con los valores mínimos y máximos del caso base. Permite establecer la variabilidad y extensión del CCEI a lo largo del rango para cada variable.

En la siguiente tabla (tabla 9) se analiza las 8 variables estudiadas teniendo en cuenta el valor mínimo y máximo del CCEI obtenido a partir de los valores de probabilidad también mínimos y máximos de cada variable, el siguiente paso es calcular la diferencia absoluta entre estos dos valores obtenidos, se debe calcular la diferencia absoluta para que todos los resultados obtenidos tengan un valor positivo, luego extraemos los valores mínimos del CCEI los cuales se introducen en la última columna de la tabla.

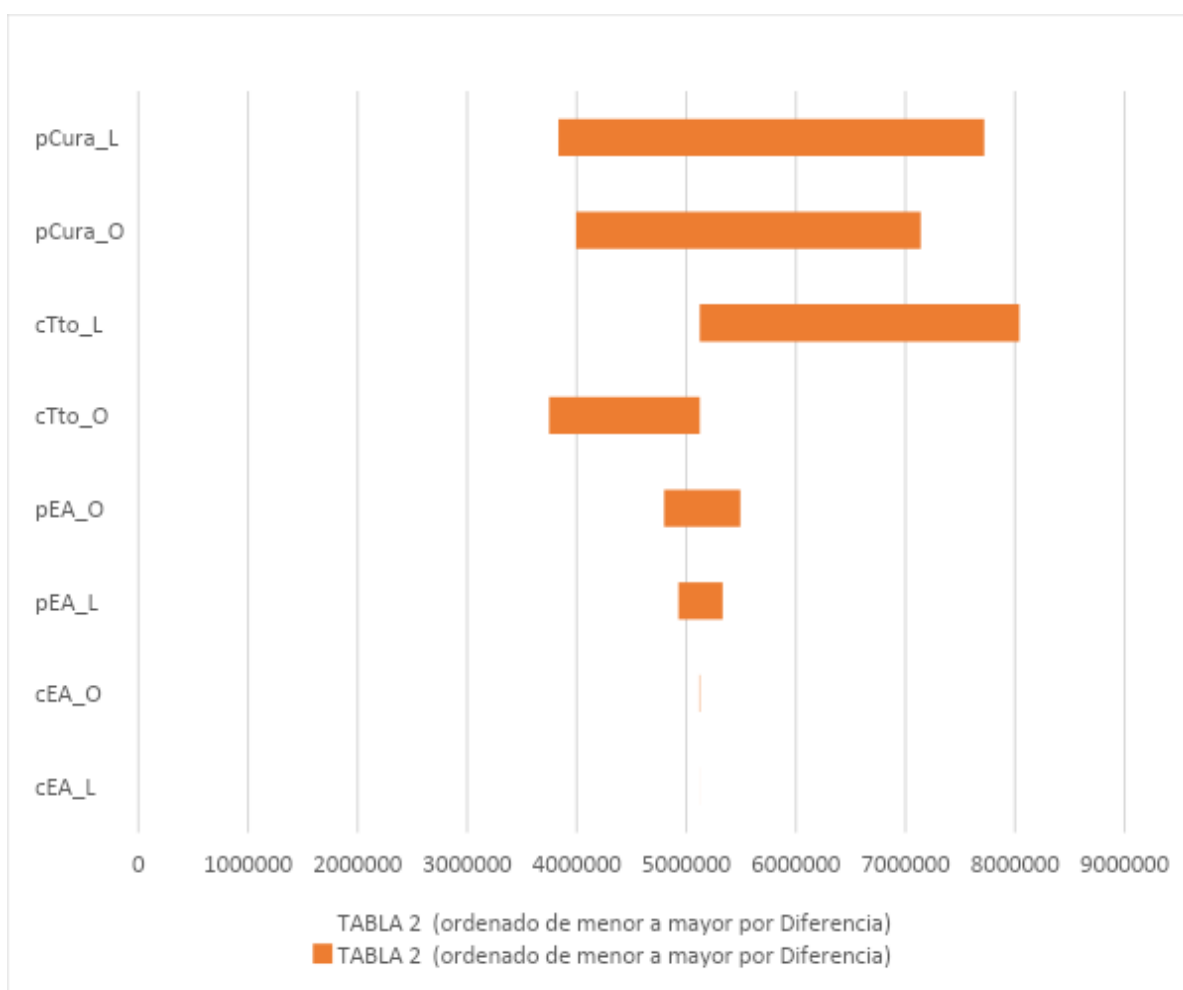
Tabla 11. Análisis de sensibilidad univariado determinístico tipo tornado basado en la razón de costo efectividad incremental para Liraglutide.

Variable	CCEI		Diferencia (Absoluta)	CCEI Mínimo
	Con valor mínimo	Con valor máximo		
pCura_L	7719041.989	3833381.909	3885660.081	3833381.909
pEA_L	4928992.221	5332044.055	403051.8342	4928992.221
pCura_O	3994495.623	7139210.173	3144714.549	3994495.623
pEA_O	5493060.818	4797894.445	695166.3735	4797894.445
cTto_L	5122740.678	8039351.888	2916611.21	5122740.678
cEA_L	5122740.678	5123282.873	542.1952603	5122740.678
cTto_O	5122740.678	3748265.185	1374475.493	3748265.185
cEA_O	5122740.678	5116884.969	5855.708812	5116884.969

Fuente: Elaboración propia.

El siguiente paso es ordenar las 8 variables con su CCEI mínimo, junto a la diferencia de CCEI mínimo y máximo, finalmente ordenar estos valores de menor a mayor para poder graficar y obtener la imagen en tornado. (FIGURA 5) Esta imagen nos permite determinar la variabilidad del CCEI con sus valores mínimos, máximos y el rango de extensión en torno al CCEI del caso base.

Figura 7. Gráfica del análisis de sensibilidad univariado determinístico tipo tornado basado en la razón de costo efectividad incremental para Liraglutide.



Fuente: Elaboración propia.

8. DISCUSIÓN

La obesidad como problema de salud pública en Colombia y en el mundo, tiene su factor de impacto en una alta prevalencia y un aumento de la morbimortalidad de la población general (4), motivando a los actores del sistema de salud a la búsqueda constante de acciones y herramientas que permitan mitigar en alguna medida el aumento de casos, la progresión a comorbilidades, la afectación de la calidad de vida, así como la carga financiera sobre los servicios de salud asistenciales demandados por estos usuarios. El tratamiento de la obesidad es multicomponente, precisando de múltiples servicios de salud como programas de gestión de riesgo y/o promoción y prevención para control de estilo de vida, medicina especializada, laboratorio clínico, imágenes diagnósticas, procedimientos quirúrgicos. La farmacoterapia es una opción terapéutica disponible en Colombia para utilizar cuando las intervenciones de hábitos de vida saludable no resultan en beneficios clínicos y antes de que el paciente sea candidato a tratamiento quirúrgico bariátrico (8), teniendo en cuenta que el principal enfoque a tener en cuenta durante todo el tratamiento es el comportamiento en hábitos de vida saludable y un enfoque individualizado para lograr una reducción de peso sostenible.

Para apoyar la toma de decisiones y recomendaciones en los servicios de salud ambulatorios, en el presente estudio de evaluación económica de tipo costo efectividad se comparó y analizó las características de efectividad clínica de 2 terapias farmacológicas en la reducción de peso por modelamiento de probabilidades referenciadas en un estudio previo en el 2019 XENSOR (2) y se estimó la diferencia de costos dentro del sistema de salud colombiano cuando el tratamiento se administra durante 3 meses. Las probabilidades se extrajeron de un sólo estudio primario de cohorte observacional retrospectivo XENSOR (2), debido a que es el único hasta el momento publicado que compara las 2 terapias Orlistat y Liraglutide dentro de los fármacos antiobesidad autorizados para su comercialización en el país.

Se identificó dentro de las características de la población (500 pacientes) de XENSOR (2) sometida a tratamiento, que para ambas terapias predominó el género femenino (73% en Orlistat y 75% en Liraglutide) con edades entre 47.3 (12.3) y 51.9 (11.3) años. Los pacientes se diferenciaron en los grupos por la presencia de una mayor frecuencia relativa para IMC, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, prediabetes y Diabetes Mellitus en el grupo de Orlistat comparado con la frecuencia encontrada para esas variables en el grupo de Liraglutide. El IMC como variable crítica para la definición del tratamiento por el médico tratante, se encontró con un valor de 41.4 (6.7) de categoría

obesidad grado III o mórbida para el grupo de Orlistat y obesidad grado II para Liraglutide en 39.7 (5.3) Kg/m².

En XENSOR (2), el análisis determinó que pacientes obesos con IMC >30 o IMC>27 Kg/m² asociado a comorbilidad, después de un régimen especial de dieta con modificación en estilos de vida y manejo farmacológico mediante el uso de Liraglutide y Orlistat (a dosis de 3mg subcutánea y 360mg vía oral, respectivamente) durante 3 meses, lograron una reducción de peso >5% de su peso inicial. Con una efectividad más elevada para Liraglutide (p: 0.565) que para Orlistat (p: 0.307) los desenlaces de seguridad observados se asociaron a síntomas gastrointestinales leves a moderados y no se describió ninguna muerte, solo un paciente requirió manejo intrahospitalario asociado a diarrea más deshidratación (4).

Los costos directos calculados para el diagnóstico, seguimiento y administración de la terapia resultaron mayores para Liraglutide en \$2.775.700 frente a Orlistat en \$1.308.070 de pesos. El costo unitario del medicamento administrado con un esquema diario descrito en la Guía de sobrepeso y obesidad del Ministerio de Salud en 2016 (8) y en las indicaciones técnicas (14, 23) durante 3 meses fue de \$813.870 para Orlistat y de \$2.281.500 de pesos para Liraglutide. La diferencia en el costo de las terapias radica en el uso del fármaco como tal, el resto de los servicios y desenlaces de seguridad no aportan variación.

El desenlace de interés analizado en el presente estudio de costo efectividad fue la reducción de peso en los pacientes tratados con Liraglutide u Orlistat que no presentaron efectos secundarios asociados a las terapias que no permitieron continuidad de la terapia, sobre lo cual se logró establecer a partir de XENSOR (2) y una reconstrucción de costos del Manual Tarifario de salud SOAT 2020 (3) y Base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia (11) el cálculo del CCEI con la diferencia de probabilidades de efectividad y costo, obteniéndose que la terapia más costo efectiva en nuestro medio es Liraglutide, de manera que por cada unidad adicional de efectividad en la reducción de peso se debe pagar \$5.122.740 de pesos en aquellos pacientes tratados con Liraglutide durante 3 meses al compararlos con Orlistat.

El uso de las terapias es seguro ya que los eventos adversos estuvieron representados sólo por efectos gastrointestinales secundarios leves y de baja incidencia (1%) (2). El desenlace de seguridad tuvo una probabilidad baja de presentación para cada terapia, Liraglutide (p: 0.01) y Orlistat (p: 0.108).

En 2004, *Jarl S Torgerson y Jonathan Hauptman*, publicaron XENDOS - *Xenical en la prevención de Diabetes Mellitus tipo 2 en paciente obesos* (12), un estudio aleatorizado

prospectivo doble ciego durante 4 años en el que se incluyó 3.305 pacientes tratados con cambios en el estilo de vida más Orlistat o placebo, diferenciado los grupos de no diabéticos, pacientes con tolerancia normal a la glucosa y con intolerancia a la glucosa, con IMC ≥ 30 kg/m². Se comparó los resultados del tratamiento con Orlistat (n=1650) frente a Placebo (n=1655), se logró determinar que con el uso de Orlistat la incidencia acumulada de Diabetes Mellitus a los 4 años fue de 6.2 a 9.0 %, RR (0.627 [IC 95% 0.455-0.863]) y la reducción de peso 5.8 frente a 3.0 kg (P <.0001). Los principales desenlaces de seguridad se asociaron a efectos gastrointestinales leves, moderados y severos. Se determinó que el uso de Orlistat es una terapia efectiva para la reducción de peso en este tipo de pacientes existiendo seguridad en cuanto a su uso (12).

La eficacia y seguridad de Liraglutide 3.0 mg como agente antiobesidad ha sido evaluada en múltiples ensayos clínicos controlados de fase III multicéntricos aleatorizados a gran escala (13), iniciando en el año 2009 por *Astrup, et al* un estudio de 20 semanas (24), quien continuó en el 2012 el estudio por 2 años (25). Posteriormente los siguientes estudios iniciaron como la *Prueba de Satiación y Adiposidad Clínica de Liraglutide en Programa de individuos diabéticos y no diabéticos - SCALE (Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence in non-diabetic and diabetic individuals program)*, realizados por *Wadden, et al* en el 2013 como estudio de mantenimiento de 56 semanas (26), por *Pi-Sunyer, et al* en el 2015 como estudio de 56 semanas de obesidad y prediabetes (27), *Davies, et al* en el 2015 un estudio de 56 semanas de diabetes (28) y finalmente en 2015 *Blackman, et al* un estudio de 32 semanas con apnea del sueño (29).

En el estudio de *Astrup, et al* (24), se incluyó 564 pacientes y se subdividieron con 3 tipos de tratamiento Liraglutide (n=371), Orlistat (n=95) y Placebo (n=98). Determinó que la intervención con Liraglutide disminuyó significativamente más peso que aquellos con placebo (p = 0,003 para Liraglutide 1,2 mg y p <0,0001 para Liraglutide 1,8-3,0 mg) y Orlistat (p = 0,003 para Liraglutide 2,4 mg y p <0,0001 para Liraglutide 3,0 mg). El promedio de pérdida de peso con Liraglutide fue 7,2 kg en comparación con 2,8 kg con placebo y 4,1 kg con Orlistat. Más pacientes (76%, n = 70) redujeron más del 5% de peso con Liraglutide que al usar placebo (30%, n = 29) u Orlistat (44%, n = 42). Los desenlaces de seguridad se presentaron como síntomas de Intolerancia gastrointestinal leve a moderada (24, 25).

En 2016, *Rohan Khera, et al* (31), publicaron un estudio de revisión sistemática y metaanálisis en red de la asociación de 5 tratamientos farmacológicos para la obesidad con pérdida de peso y eventos adversos, en el que, si bien todos los agentes fueron asociados con pérdida de peso efectiva comparados con placebo por 1 año, el Liraglutide fue uno de los asociados con las mayores probabilidades de lograr al menos un 5% de pérdida de peso.

En 2019, *Minyi Lee et al*, publican un estudio de Costo efectividad de la farmacoterapia e intervención en el estilo de vida en el tratamiento de la obesidad, en el que por medio de un modelo de micro simulación modelando 100.000 pacientes, se comparó 6 alternativas de tratamiento (Fentermina, Fentermina/Topiramato, Liraglutide, Orlistat, Lorcaserín, Semaglutida) sumado a estilos de vida en una población con IMC 30-35kg/m² en un horizonte temporal de 1,3 y 5 años. Para el cálculo de probabilidades y costos se basaron en ensayos clínicos previos. Se determinó el Índice o Cociente de Costo Efectividad Incremental (CCEI) (incremental cost-effectiveness ratios - ICERs) y los años de vida ajustados a calidad (AVAC) (quality adjusted life years - QALYs) y se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico y determinístico en una dirección y con la variación de un parámetro a la vez. Concluyeron que la Fentermina es un tratamiento farmacológico costo efectivo y rentable para la reducción de peso, Semaglutida es la molécula que logra mayor eficacia, pero con un alto costo, y por su parte Liraglutide tuvo un comportamiento comparable a Semaglutida (23).

El uso de Orlistat y Liraglutide en el sistema de salud colombiano tiene importantes connotaciones: hasta el momento el Orlistat es la terapia inicial de primera línea establecida dentro de la Guía de tratamiento de sobrepeso y obesidad del Ministerio de Salud 2016 (8); ambos cuentan con actual autorización de comercialización regulada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) pero no se encuentran incluidos dentro del Plan de Beneficios en Salud, por lo cual en el caso de los usuarios asegurados en el Sistema General de Seguridad Social se prescriben mediante formulación de Mipres (plataforma tecnológica en línea del Ministerio de Salud que permite a los profesionales de salud reportar la prescripción de tecnologías en salud no financiadas en el Plan de Beneficios) o en los que no se encuentren asegurados para adquisición comercial pública por tarifa particular.

En el sistema de salud de España, el costo del tratamiento es asumido en su totalidad por el paciente (4), por lo cual se resalta que gracias al sistema de aseguramiento en salud en Colombia, existe la posibilidad de acceder a la terapia con un costo del tratamiento asumido por el asegurador, pero esto se puede ver obstaculizado por barreras en el acceso a consultas médicas por especialistas, la afectación de la oferta y la demanda de servicios por alta prevalencia de la patología y población sin capacidad de pago particular. También en nuestro medio podría verse modificado por la poca accesibilidad a programas de reducción de peso institucionales en manejo por médicos especialistas.

Las probabilidades usadas en el modelamiento del presente estudio podrían replicarse para el análisis en otros entornos, motivando la realización de evaluaciones que

incluyan un horizonte temporal más amplio (6, 12, 24 meses) con el objeto de comparar el comportamiento de las variables reducción de peso, riesgos o eventos adversos y costos a largo plazo, así como en un futuro análisis incluir el cálculo de los años de vida ajustados a calidad (AVAC) y tener en cuenta el desenlace de eficacia asociado a la disminución en el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus en aquellos pacientes previamente sanos que usaron Liraglutide y Orlistat. Por otra parte, estudios futuros podrían tener en cuenta la perspectiva de una evaluación de reducción en los costos de la enfermedad y el tratamiento teniendo en cuenta que la reducción de peso a largo plazo podría disminuir la tasa de morbilidad asociada a obesidad.

Teniendo en cuenta que se partió de la base de un estudio (2) extraído de la literatura que permitió desarrollar el modelamiento con una base real, se debe tener en cuenta que se asumen los sesgos y limitaciones encontradas en dicha referencia, siendo lo más importante que no toda la población estudiada alcanzó en los 3 meses de tratamiento la dosis completa de las terapias más predominantemente con Liraglutide debido a los retiros o su alto costo. También cabe considerar que la diferencia entre las vías de administración de Orlistat por vía oral y Liraglutide por vía subcutánea, motiva importantemente a realizar estudios futuros de comparación de costo efectividad entre 2 análogos Liraglutide y Semaglutida, en cuanto que Semaglutida en el momento no se encuentra disponible para obesidad.

El escenario ideal para este tipo de estudio sería poder contar en la literatura con un ensayo clínico o un estudio observacional realizado en población colombiana como referencia patrón del diseño y modelamiento, el cual permita obtener resultados de las terapias estudiadas en pacientes con características sociodemográficas y clínicas propias del entorno, para de esta manera construir una evaluación económica más precisa que permita generalizar parámetros obtenidos de una forma más confiable. Se presenta limitación para extrapolar los resultados a la población general al ser analizados dentro de las características propias del sistema de salud nacional, así como un sesgo en la generalización de los resultados en cuanto a las variables de características clínicas encontradas en XENSOR (2) ya que la población tratada es europea con asociación de condiciones como Diabetes en diferente prevalencia que en Colombia.

9. CONCLUSIONES

La obesidad se constituye en un problema de salud pública de afectación mundial, el protocolo de manejo para esta patología a nivel nacional incluye dos terapias farmacológicas que pueden usarse bajo prescripción exclusiva de especialista, Liraglutide y Orlistat.

Por medio del cálculo de las probabilidades asociadas al desenlace de eficacia y seguridad de cada terapia extraídas del estudio base XENSOR (2), se pudo determinar con la obtención de un CCEI de \$5,122,740, que la terapia más costo efectiva es el Liraglutide, es decir que por cada unidad adicional de efectividad se debe pagar \$5,122,740 extra que si usamos Orlistat.

El efecto secundario asociado al uso de Liraglutide y Orlistat fue bajo, por lo tanto, se establece que las terapias son seguras bajo la prescripción por especialista y el costo de una u otra terapia está asociada al costo del principio activo como tal.

La asignación de costos para las terapias evaluadas y para los desenlaces obtenidos, se calcularon teniendo en cuenta manuales tarifarios nacionales, por lo que los resultados obtenidos pueden servir de referencia para la toma de decisiones en nuestro sistema de salud y por ningún motivo pueden ser extrapolables a otro entorno poblacional que no sea el colombiano.

Es importante tener en cuenta que el estudio de referencia fue realizado en población europea con ciertas características que lo hacen exclusivo para esa población, por lo que valdría la pena realizar un próximo análisis teniendo en cuenta resultados en un entorno real de población colombiana.

El uso de Liraglutide puede ser considerado una opción costo-efectiva para el tratamiento de obesidad en pacientes adultos en los primeros 3 meses de tratamiento, ya que mejora la efectividad en la reducción de peso cuando se compara con Orlistat. Sin embargo, se requieren otros estudios para valorar el beneficio de la terapia más allá de 3 meses para una reducción de peso corporal esperada mayor del 5% del basal.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional - ENSIN. Bogotá D.C, Colombia. 2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/ens-in-colombia-2018.pdf>
2. Gorgojo-Martínez, Juan J., et al. Effectiveness and Tolerability of Orlistat and Liraglutide in Patients With Obesity in a Real-World Setting: The XENSOR Study. Unit of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid, Spain. April, 2019. Int J Clin Pract. 2019;73:e13399. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijcp.13399>
3. Ministerio de Salud, Ministerio de Hacienda y Crédito Público. Manual Tarifario de salud SOAT. Decreto 2360 del 26 de diciembre de 2019. Disponible en: <https://consultorsalud.com/manual-tarifario-soat-2020-pdf/>
4. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva sobre obesidad y sobrepeso. 1 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Data and Statistics, overweight and obesity, adults obesity facts. Disponible en: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>
6. Rojas A, Torres F. Instituto de Investigaciones Económicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Obesidad y salud pública en México: transformación del patrón hegemónico de oferta-demanda de alimentos. 2018. <http://dx.doi.org/10.22201/iiec.20078951e.2018.193.63185>
7. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional - ENSIN. Bogotá D.C, Colombia. 2010. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resumenfi.pdf>
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Guía No. 52. 2016. http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_obesidad/GUIA_SOBREPESO_OBESIDAD_ADULTOS_COMPLETA.pdf
9. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y metabolismo. Recomendaciones para el manejo de la obesidad. 2019. http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2019/06/RecomendacionesACE_Obesidad-final-contenidodin%C3%A1mico.pdf
10. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología. Equilibrio Energético, Regulación prandial, Obesidad y ayuno. Capítulo 71. Décimo tercera edición. 2016.

11. Base de datos de medicamentos con precio regulado o con precio de referencia. Circular 10 de 2020 / Circular 04 de 2016 / Circular 06 de 2013. Descargado de: www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/medicamentos-regulacion-precios.aspx
12. Jarl S Torgerson , Jonathan Hauptman. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A Randomized Study of Orlistat as an Adjunct to Lifestyle Changes for the Prevention of Type 2 Diabetes in Obese Patients. 2004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14693982/>
13. Mehta A., et al. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract.* 2017 Mar; 3(1): 3–14. Publicado en línea en 2016. doi: [10.1002/osp4.84](https://doi.org/10.1002/osp4.84). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5358074/#osp484-bib-0004>
14. Ficha técnica o resumen de las características del producto - Liraglutide. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_es.pdf
15. Soto A., Javier en Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Madrid, España. 2012. Disponible en: https://books.google.com.co/books/about/Evaluaci%C3%B3n_econ%C3%B3mica_de_medicamentos_y.html?id=OY_qCAAQBAJ&redir_esc=y
16. Drummond M., et al. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Segunda edición. Ediciones Díaz de Santos. 2007. España.
17. Lee M., Lauren B., Zhan T., Choi J., Klebanoff M., Abu B., Taveras E., Corey K., Kaplan L., Hur C. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract.* 2020;6:162–170. <https://doi.org/10.1002/osp4.390>
18. Loza, C., Castillo-portilla, M., & Huayanay, L.. Principios básicos y alcances metodológicos de las evaluaciones económicas en salud, 28(3), 518–527. 2011.
19. Ministerio de la Protección Social. Gobierno de Colombia. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. 2010.
20. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones En Salud En Chile. 2013.
21. Broma Bilcke , Philippe Beutels , Marc Brisson . Contabilización de la incertidumbre metodológica, estructural y de parámetros en modelos analíticos de decisión: una guía práctica. 2011. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0272989X11409240>. <https://doi.org/10.1177/0272989X11409240>
22. Pontificia Universidad Javeriana. Guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. 2017. <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/19884>

23. Minyi L., et al. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. 2019. DOI: 10.1002/osp4.390. [The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity - Lee - 2020 - Obesity Science & Practice - Wiley Online Library](#)
24. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606–1616. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843–854. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 1443–1451. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Pi-Sunyer, et al., on behalf of the NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. SCALE. 2015. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1411892>
28. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314: 687–699. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 1310–1319. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. James Crane and Barbara Mc Gowan. The GLP-1 agonist, liraglutide, as a pharmacotherapy for obesity. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016 Mar; 7(2): 92–107. doi: 10.1177/2040622315620180. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772342/>
31. Rohan Khera, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016 June 14; 315(22): 2424–2434. doi:10.1001/jama.2016.7602. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617638/pdf/nihms907248.pdf>
32. Patrick M O’neal, et al. Efficacy and safety of Semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*, 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. Epub 2018 Aug 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30122305/>

12. ANEXOS

ANEXO 1. Matriz de extracción de la información.

PMID	PRIMER AUTOR	REFERENCIA	TAMAÑO DE LA MUESTRA	PACIENTES	CONDICIÓN	INTERVENCIÓN	DOSIS PROMEDIO INTERVENCIÓN	COMPARADOR	DOSIS PROMEDIO COMPARADOR	DESENLACE PRIMARIO EFICACIA	DESENLACES SECUNDARIOS EFICACIA	DESENLACE PRIMARIO SEGURIDAD	DESENLACES SECUNDARIOS SEGURIDAD	MEDIANA DE SEGUIMIENTO EN DÍAS	RESULTADOS EFICACIA	RESULTADOS SEGURIDAD	OBSERVACIONES
31397946	Gorgojo 2019	Gorgojo J, et al Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. Int J Clin Pract. 2019 Nov;73(11):e13399. doi: 10.1111/ijc.p.13399. Epub 2019 Aug 19. (2)	500	Orlistat : 400 Liraglutide: 100	IMC ≥ 30 kg / m ² o ≥ 27 kg / m ² con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Pérdida de peso insuficiente después de un Programa de modificación del estilo de vida durante al menos 6 meses.	ORLISTAT [Inhibidor de las Lipasas] n=400	Cápsula de 120mg tres veces al día con las comidas	LIRAGLUTIDE [Agonista del receptor GLP-1, Análogo de las Incretinas] n=100	Dosis de hasta 3mg diarios subcutánea, se inició con una dosis de 0.6 mg una vez al día y aumentó a 1.2 mg subcutánea 1 semana después	Reducción del peso de al menos el 5% de su peso. LA Δ a mediana de tiempo fue 4 meses Orlistat y 4.5 meses lira	Disminución de la tasa de prediabetes. Disminución de la glucosa plasmática en ayunas, de la presión sistólica, del colesterol LDL, de ALT-AST. Muerte	Baja efectividad Alto costo: Intolerancia gastrointestinal Adherencia l	Intolerancia gastrointestinal	210	Orlistat RP: 27.4% (IC 95% [-4,3 a -3.3 kg], P <.0001) Liraglutide RP: 64.7% (IC 95% [-7.5 a -5.3 kg], P <.0001)	Baja efectividad: O: (28%) L: (17%) Alto costo: O: (11%) L: (17%) Intolerancia gastrointestinal: O: (10.8%) L:(1%)	Estas diferencias se observaron a pesar de las dosis subóptimas de Liraglutide utilizadas en la mayoría de los pacientes.



PMID	PRIMER AUTOR	REFERENCIA	TAMAÑO DE LA MUESTRA	PACIENTES	CONDICIÓN	INTERVENCIÓN	DOSIS PROMEDIO INTERVENCIÓN	COMPARADOR	DOSIS PROMEDIO COMPARADOR	DESENLACE PRIMARIO EFICACIA	DESENLACES SECUNDARIOS EFICACIA	DESENLACE PRIMARIO SEGURIDAD	DESENLACES SECUNDARIOS SEGURIDAD	MEDIANA DE SEGUIMIENTO EN DÍAS	RESULTADOS EFICACIA	RESULTADOS SEGURIDAD
PMID: 14693982	Jarl S. Torgerson 2004	Jarl S. Torgerson, MD, PHD 1, Jonathann Hauptmann, MD 2, Mark N. Boldrin, MS 2 y Lars Sjöström, MD, PHD. Estudio XENical en la prevención de la diabetes en sujetos obesos (XENDOS) (12)	3305	Orlistat: 1650 Placebo: 1655	IMC ≥ 30 kg / m ² , pacientes no diabéticos con tolerancia normal a glucosa (NGT) e intolerancia a glucosa (IGT)	ORLISTAT [Inhibidor de las Lipasas] n=1650	Cápsula de 120mg tres veces al día con las comidas	Placebo	PLACEBO cada 8 horas n=1655	Incidencia acumulada de diabetes Reducción del peso del 5% al 10% de su peso basal	Mejoría en cifras de TA, circunferencia abdominal y lípidos.	Efectos gastrointestinales: leves, moderados y severos	Disminución de vitaminas liposolubles	1460	Orlistat incidencia acumulada de DM a los 4 años de 6.2 a 9.0 %, RR (0.627 [IC 95% 0.455-0.863]) Reducción de peso a los 4 años [5.8 frente a 3.0 kg], P <.0001)	Intolerancia gastrointestinal leve a moderada: 1er año O: (91%) P: (65%) 4to año O: (36%) P: (23%)



PMID	PRIMER AUTOR	REFERENCIA	TAMÑO DE LA MUESTRA	PACIENTES	CONDICIÓN	INTERVENCIÓN	DOSIS PROMEDIO INTERVENCIÓN	COMPARADOR	DOSIS PROMEDIO COMPARADOR	DESENLACE PRIMARIO EFICACIA	DESENLACES SECUNDARIOS EFICACIA	DESENLACE PRIMARIO SEGURIDAD	DESENLACES SECUNDARIOS SEGURIDAD	MEDIANA DE SEGUIMIENTO EN DÍAS	RESULTADOS EFICACIA	RESULTADOS SEGURIDAD	OBSERVACIONES
NCT00422058.	Arne Astrup 2015	Arne Astrup, et al on behalf of the NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	564	Liraglutide: 371 Orlistat : 95 Placebo: 98	IMC 30-40 kg / m ² , dieta déficit de energía 500 kcal/día y aumento de actividad física	LIRAGLUTIDE [Análogo de GLP-1] n = 95 n = 90 n = 93 n = 93	LIRAGLUTIDE dosis subcutánea día (1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, o 3.0 mg)	ORLISTAT [Inhibidor de las Lipasas] n= 95 Placebo n= 98	ORLISTAT :Cápsula de 120mg tres veces al día con las comidas PLACEBO: cada 8 horas	Reducción de peso del 5% o mas.	Media de circunferencia abdominal. Reducción de PAS, PAD Y PAM, glucosa plasmática en ayunas, niveles de insulina, calidad de vida, función física y autoestima	Efectos gastrointestinales: náuseas vómitos	Insomnio, depresión, nerviosismo	140	<u>Liraglutide</u> 76% n= 71 <u>perdieron</u> >5% de su peso basal. 28% n= 26 <u>perdieron</u> >10% de su peso basal. Orlistat 44% n= 42 <u>perdieron</u> >5% de su peso basal (p<0.0001)	Liraglutide : vómitos 4.2-14% Orlistat: tuvieron mas efectos gastrointestinales vs placebo	92 pacientes de excluyeron del estudio, por diferentes motivos