

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Eficacia de la semaglutida subcutánea u oral como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad: revisión sistemática y meta-análisis

Área de Investigación:

Cáncer y Enfermedades crónicas

Autor:

Dapello Crispin Franco Giannini

Jurado Evaluador

PRESIDENTE: Sosa Guillen Noemi Matilde

SECRETARIO: Azabache Sanchez Rocio Del Carmen

VOCAL: Sevilla Rodriguez David Ezequiel

Asesor:

Castañeda Sabogal Alex Napoleón

orcid.org/0000-0002-5182-2640

TRUJILLO - PERÚ

2024

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 06/02/2024

Eficacia de la semaglutida subcutánea u oral como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad: revisión sistemática y meta-análisis

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	13%
2	www.gob.mx Fuente de Internet	2%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 2%

DR. ALEJANDRO CARDENAS SABOGAL
C.M.B. 2121 A.N.E. 1975
MEDICO INFECTOLOGO
D.F. DE MEDICINA
ISSA Salud

Declaración de originalidad

Yo, Alex Napoleón Castañeda Sabogal, docente del Programa de Estudio de pregrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Eficacia de la semaglutida subcutánea u oral como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad: revisión sistemática y meta-análisis”, autor Franco Giannini Dapello Crispin dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 15%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 14 de marzo del 2023
- He revisado con detalle dicho reporte de la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: 07 de noviembre del 2023

Alex Napoleón Castañeda Sabogal

Apellidos y nombres del asesor

DNI: 17939232

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>

FIRMA:



DR. ALEX NAPOLEON CASTAÑEDA SABOGAL
C.M.P. 21221 R.N.E. 13725
MEDICO INFECTOLOGO
DPTO. DE MEDICINA

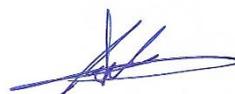

Franco Giannini Dapello Crispin

Apellidos y nombres del autor

DNI: 76213780

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4141-4184>

FIRMA:



DEDICATORIA

A mis padres Marco y Aurora
que siempre me apoyaron,
en todo momento.

A mi Hermana Alessandra, porque
mis triunfos, son suyos también.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia.

A mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias a la vida porque cada día me demuestra lo hermosa que es la vida y lo justa que puede llegar a ser; gracias a mi familia por permitirme cumplir con excelencia en el desarrollo de esta tesis. Gracias por creer en mí.

RESUMEN

Antecedentes: La semaglutida, un análogo del GLP-1 que se está estudiando actualmente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, tiene una semivida más larga, de aproximadamente una semana, lo que permite administrarlo por vía subcutánea una vez a la semana.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la semaglutida subcutánea u oral como tratamiento en adultos con sobrepeso u obesidad.

Métodos: Se realizaron búsquedas en cuatro bases de datos médicas. Ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3 que evaluaron la semaglutida subcutánea en comparación con placebo. La pérdida de peso corporal >5% fue el resultado principal. El peso corporal (kg) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c%) fueron resultados secundarios. Se aplicó la herramienta de riesgo de sesgo 2.0 (RoB 2.0). La certeza de la evidencia (CoE) se evaluó mediante la recomendación GRADE. Para el metanálisis se utilizó el método de efectos aleatorios y varianza inversa.

Resultados: Se incluyeron siete ECA (n=4989 pacientes). La mediana del período de seguimiento fue de 68 semanas (IQR 30-104). La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Semaglutida en la reducción del 5% del peso corporal en pacientes con sobrepeso y obesidad (RR 2,29; IC95% 1,92 a 2,74; CoE muy bajo); peso corporal (DM -11,66; IC95% -16,18 a -7,14; CoE muy bajo); y HbA1c% (DM -0,57; IC95% -1,19 a -7,14; CoE muy bajo).

Conclusiones: Esta revisión sistemática y metaanálisis sugiere que la semaglutida subcutánea puede ser eficaz para reducir el peso corporal en adultos con sobrepeso u obesidad, pero la certeza de la evidencia es incierta y, por lo tanto, no se puede recomendar su uso.

Palabras clave: Semaglutida, sobrepeso, adultos obesos, metaanálisis.

ABSTRACT

Background: A GLP-1 analogue currently being studied for the treatment of type 2 diabetes, semaglutide has a longer half-life of around one week, allowing once-weekly subcutaneous delivery.

Objective: To evaluate the efficacy of subcutaneous or oral semaglutide as therapy in overweight or obese adults.

Methods: Four medical databases were searched. Phase 2 or phase 3 randomized controlled trials that assessed Subcutaneous semaglutide compared to placebo. Body weight loss of >5% was the main outcome. Body weight (kg) and glycosylated hemoglobin (HbA1c%) were secondary outcomes. Risk of bias 2.0 (RoB 2.0) tool was applied. Certainty of the evidence (CoE) was assessed by GRADE recommendation. Random effects and inverse variance method was used for meta-analysis.

Results: Seven RCTs (n=4989 patients) were included. The median follow-up period was 68 weeks (IQR 30-104). The evidence is very uncertain about the effect of Semaglutide on 5% reduction in body weight in overweight and obese patients (RR 2.29; IC95% 1.92 to 2.74; Very low CoE); body weight (MD -11.66; IC95% -16.18 to -7.14; Very low CoE); and HbA1c% (MD -0.57; IC95% -1.19 to -7.14; Very low CoE).

Conclusions: This systematic review and meta-analysis suggests that subcutaneous semaglutide may be effective in reducing body weight in overweight or obese adults, but the certainty of evidence is uncertain and therefore its use cannot be recommended.

Keywords: Semaglutide, overweight, obese adults, meta-analysis

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INDICE	8
I. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Formulación del problema	12
1.2. Objetivos	12
1.3. Hipótesis	13
II. MATERIAL Y MÉTODOS	14
2.1. Diseño del estudio	14
2.2. Unidad de análisis	14
2.3. Procedimientos y técnicas	14
III. RESULTADOS	17
IV. DISCUSIÓN.....	26
V. CONCLUSIONES	28
VI. RECOMENDACIONES	29
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
VIII. ANEXOS	34

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema mundial que afecta a más de un tercio de la población adulta (1). Se considera la epidemia del siglo XXI, con estimaciones globales de unos 500 millones de personas con obesidad y en riesgo de sufrir una importante morbilidad relacionada con la obesidad (2, 3). Los pacientes suelen ser obesos o padecer diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) y tienen un mayor riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular (4).

La prevalencia de la obesidad se ha triplicado en las últimas cuatro décadas (5). La obesidad está vinculada a una serie de enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la hipertensión (HTA), el ictus y la mortalidad CV (6).

En consecuencia, para los individuos de riesgo, la obesidad puede conducir al deterioro de la salud, a una peor calidad de vida y a un aumento de la morbilidad y la mortalidad (7). Se observó que la sobrecarga calórica conduce a la alteración de la distribución del tejido adiposo, que se sabe que afecta a la ECV relacionada con la obesidad (8). Por lo tanto, el reconocimiento y la intervención tempranos mediante el asesoramiento y la medicación son necesarios para las personas que padecen obesidad o un aumento de la adiposidad y pueden ayudar a mejorar las morbilidades relacionadas con la obesidad (9, 10).

En la actualidad, las orientaciones sobre la pérdida de peso sugieren que, para algunos pacientes, la adición de la farmacoterapia a los ajustes del estilo de vida puede lograr el control de la pérdida de peso a largo plazo (11). Además, dado que muchos medicamentos contra la obesidad han demostrado una asociación con resultados CV adversos que han llevado a su retirada del mercado, se han realizado ensayos de resultados cardiovasculares (CVOT) para investigar su seguridad y superioridad en relación con la salud CV a largo plazo (12). Lamentablemente, estos ensayos siguen siendo limitados y existe un espectro limitado de medicamentos para el tratamiento de la obesidad (13).

Según la Asociación de Medicina de la Obesidad, la obesidad es un estado de enfermedad crónico y tratable debido a múltiples factores con una fisiopatología compleja que conlleva posibles consecuencias para la salud. Son muchos los factores que influyen en la prevalencia de la obesidad, siendo los más comunes la edad, el sexo, la raza y la situación económica (14).

Las consecuencias para la salud de la obesidad pueden incluir la diabetes de tipo 2 (T2D), la dislipidemia, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, la osteoartritis y la apnea obstructiva del sueño (15).

La obesidad y la T2D están estrechamente relacionadas. Las personas con un metabolismo de la glucosa anormal suelen tener dislipidemia, hipertensión, hiperuricemia, hígado graso y obesidad, y la resistencia a la insulina es la causa común de estas anomalías (16). La obesidad se considera una causa importante de la T2D (17). A medida que la enfermedad progresa, muchos pacientes obesos están destinados a evolucionar hacia la fase de T2D clínica, y pronto se producirán una serie de complicaciones (18). Por ello, es inminente el desarrollo de fármacos eficaces para la pérdida de peso. Sin embargo, no existe una opción farmacológica perfecta para la obesidad (19). Los complejos regímenes de medicación y los consiguientes efectos adversos pueden afectar aún más al cumplimiento de los pacientes (20).

Las directrices clínicas actuales son todas similares, ya que recomiendan el objetivo de mejorar la salud del paciente mediante la prevención y/o el tratamiento de las complicaciones relacionadas con el peso a través de la pérdida de peso mediante medidas no farmacológicas, farmacológicas o quirúrgicas cuando sea necesario (21). El objetivo del tratamiento a corto plazo es la reducción del peso en un 5%-10% durante 3-6 meses, con un objetivo a largo plazo de mantenimiento de la pérdida de peso (22).

La agresividad de la pérdida de peso de un paciente suele depender de su IMC y de otras comorbilidades. Las directrices definen el sobrepeso como un IMC entre 25 y 29,9 kg/m² y la obesidad como un IMC igual o superior a 30 kg/m² (23).

El tratamiento de primera línea debe ser una terapia no farmacológica, como la terapia conductual, junto con un aumento de la actividad física y una reducción calórica significativa durante 6 meses (24). Si el tratamiento no farmacológico no es adecuado después de 6 meses, puede iniciarse la farmacoterapia con un agente contra la obesidad como tratamiento complementario (25).

Las directrices recomiendan la aplicación de una terapia no farmacológica y farmacológica en personas con un IMC ≥ 30 kg/m² o en aquellas con un IMC ≥ 27

kg/m² con uno o más factores de riesgo cardiovascular, como hiperlipidemia, hipertensión o diabetes (19, 26).

Las directrices son limitadas cuando se trata de elegir un agente contra la obesidad para el control del peso. Sin embargo, la elección se determinaría en función de los riesgos y los beneficios.

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es una hormona intestinal segregada por las células L del intestino delgado tras la estimulación alimentaria (27, 28). Los receptores de GLP-1 se distribuyen principalmente en el páncreas, el intestino y el sistema nervioso central (29). Los agonistas de los receptores de GLP-1 pueden potenciar la secreción de insulina causada por el aumento de la glucosa e inhibir la secreción de glucagón (30). En detalle, la glucosa desempeña un papel importante en la regulación de la secreción de insulina (31).

Cuando los niveles de glucosa extracelular aumentan, las células β pancreáticas permiten la entrada de glucosa a través del transportador de glucosa-2 (32). Este fenómeno eleva el ATP intracelular, promoviendo así el cierre de los canales de potasio sensibles al ATP (33). Además, los cambios en el potencial de la membrana celular y la activación de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje hacen que el Ca^{2+} fluya desde el exterior de la célula, lo que promueve la exocitosis y la secreción de insulina (34, 35).

La secreción de insulina mediada por el GLP-1 sólo puede observarse con una concentración elevada de glucosa. Los análogos del GLP-1 producen más AMPc al unirse al receptor del GLP-1 en las células β del páncreas y, posteriormente, potencian la actividad de la glucosa al aumentar aún más la permeabilidad de los canales de Ca^{2+} , lo que permite una mayor afluencia de Ca^{2+} para aumentar la liberación de insulina. También puede retrasar el vaciado del estómago y suprimir el apetito (36).

Justificación

Este estudio es factible, porque existe evidencia actual de ensayos controlados aleatorizados que evaluaron la eficacia de la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 o sin ella. La obesidad es una condición médica crónica que afecta a un gran número de

personas en todo el mundo y se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades hepáticas y ciertos tipos de cáncer. A pesar de los esfuerzos para prevenir y tratar la obesidad, muchos pacientes no logran alcanzar y mantener una pérdida de peso significativa. Es así, que este estudio es interesante y novedoso, porque su aplicabilidad podrá mejorar la capacidad del facultativo para brindar tratamientos basados en la evidencia.

1.1 Formulación del problema

¿Es eficaz la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad?

1.2 Objetivos:

Objetivo General:

Evaluar la eficacia de la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad mediante la síntesis de las medidas de efectos mediante una revisión sistemática y meta-análisis.

Objetivos Específicos

- Describir las características de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia mediante la reducción del peso corporal al menos >5% o >10%, presión arterial sistólica, el peso corporal, el índice de masa corporal y la frecuencia de efectos adversos al tratamiento de la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad que sean incluidos en la revisión sistemática.
- Determinar las medidas de efecto de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad que sean incluidos en la revisión sistemática.
- Evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad que sean incluidos en la revisión sistemática.

- Evaluar la certeza de la evidencia mediante la metodología GRADE en los desenlaces de los de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad que sean incluidos en la revisión sistemática.

1.3 Hipótesis:

H₀: La semaglutida no es eficaz mediante la reducción del peso corporal al menos >5% o >10%, presión arterial sistólica, el peso corporal, el índice de masa corporal y la frecuencia de efectos adversos al tratamiento en adultos con sobrepeso u obesidad

H₁: La semaglutida es eficaz mediante la reducción del peso corporal al menos >5% o >10%, presión arterial sistólica, el peso corporal, el índice de masa corporal y la frecuencia de efectos adversos al tratamiento en adultos con sobrepeso u obesidad

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño de estudio: Se trata de una revisión sistemática para la síntesis de evidencia. Para informar de esta revisión se utilizaron los criterios PRISMA-2020.

2.2 Unidad de Análisis

Población, muestra y muestreo: Al tratarse de un estudio secundario de revisión sistemática, la población diana-estudio-accesible fueron los ensayos controlados aleatorizados, de fase 2 o 3, que evaluaron la eficacia de la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad con o sin diabetes mellitus tipo 2.

Criterios de selección:

1. Criterios de inclusión: Se incluyeron en este estudio todos los trabajos que cumplan los criterios: Ensayos controlados aleatorizados, de fase 2 o fase 3; que trataron a adultos con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal (IMC) de 27 o superior y al menos una comorbilidad relacionada con el peso) con diabetes mellitus tipo 2 o sin ella, con semaglutida subcutánea comparado con placebo u otras intervenciones.
2. Criterios de exclusión: Se excluyeron los resúmenes de congreso, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, reportes y series de casos, y cartas al editor.

2.3 Procedimientos y técnicas

1. **Fuentes de datos:** Se buscó en bases de datos, como PubMed, Scopus, Web of Science y Embase. No hubo restricciones en cuanto a fechas de publicación o idiomas. Se realizó un plan de búsqueda para cada base de datos. Se comprobó manualmente las listas de referencias de todos los estudios incluidos y los artículos de revisión pertinentes para encontrar ensayos adicionales que puedan ser adecuados.
2. **Selección de los estudios:** Luego de la búsqueda, se eliminaron las entradas duplicadas, y se descargaron todos los títulos y resúmenes encontrados mediante una búsqueda electrónica en el Rayyan

(<https://rayyan.qcri.org/>). Luego, se revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes; cualquier diferencia fue resuelta por un revisor externo (JJB). Posteriormente, se revisaron de forma independiente los textos completos de los ensayos seleccionados, recuperaron los textos completos de los ensayos seleccionados, identificaron los estudios para su inclusión y anotaron los motivos de exclusión. Cualquier disputa se resolvió mediante discusión con un autor externo de la revisión (JJB).

3. **Desenlaces:** El desenlace primario fue la reducción del peso corporal al menos $>5\%$ o $>10\%$. Los desenlaces secundarios fueron la presión arterial sistólica, el peso corporal, el índice de masa corporal y la frecuencia de efectos adversos al tratamiento.
4. **Extracción de datos:** La extracción de datos fue realizada por separado por dos autores de la revisión utilizando un formulario de extracción de datos que ha sido probado previamente en al menos una investigación de revisión, y cualquier disputa fue resuelta por un autor de la revisión (JJB). El nombre del primer autor, el año de publicación, el diseño del estudio, el lugar del estudio, los requisitos de elegibilidad, el tamaño de la muestra, la edad, el sexo, la descripción de los grupos de intervención y control, los resultados primarios y secundarios y el tiempo de seguimiento se extraerán de los artículos a texto completo.
5. **Análisis de riesgo de sesgo:** La herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 para ECAs será utilizada por dos investigadores para evaluar de forma independiente el riesgo de sesgo (RoB). El método de aleatorización, las variaciones de las intervenciones previstas (impacto de la asignación a la intervención), los datos de resultados que faltan, la evaluación de resultados y la elección del resultado informado son sólo algunas de las áreas que esta herramienta evalúa para detectar sesgos. Se utiliza un algoritmo para determinar si existe un riesgo de sesgo bajo, moderado o alto por ámbito y por ensayo.
6. **Evaluación GRADE:** Se utilizó la técnica GRADE para evaluar el grado de recomendación de la intervención en cuanto a todos los resultados, así como la certeza de la evidencia. El GRADE se basa en sus dominios, que

incluyen algunos de los criterios que se evaluarán: riesgo de sesgo, inconsistencia, indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. El resultado y su descripción en tablas de resumen de resultados (SoF), que se realizó mediante la herramienta online GRADEpro GDT, determinó la certeza de la evidencia.

7. Plan de análisis de datos: Para el metaanálisis se utilizaron modelos de efectos aleatorios y el enfoque de la varianza inversa. La varianza entre estudios se evaluó mediante el estimador de Paule-Mandel. Los efectos de la semaglutida sobre los resultados continuos se presentaron como diferencia de medias (DM) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). El riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95% se evaluó para los resultados dicotómicos. Si los valores del brazo del ensayo para los resultados continuos se expresaron como mediana, se convirtieron los valores a media y desviación estándar. Se utilizó la estadística I^2 para medir la heterogeneidad estadística de los efectos entre los ECA, con valores que denoten niveles bajos (30%), medios (30-60%) y altos (>60%) de heterogeneidad. Modificamos la metodología y el procedimiento metaanalíticos para el análisis de sensibilidad. Utilizamos las funciones metabin y metacont de la biblioteca meta de R 3.5.1 (www.r-project.org). Se utilizó un gráfico de embudo para el análisis de sesgo de publicación con el fin de evaluar cualquier asimetría potencial.

8. Aspectos éticos

Este estudio se realizará en base a las Las pautas internacionales de la investigación, CIOMS (Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para la Autorización de Productos Farmacéuticos para Uso Humano). Cabe considerar que ese estudio no realizó intervención directa sobre personas, sino sobre la evidencia publicada.

III. RESULTADOS

1. Selección de los estudios

Luego de la búsqueda en las bases de datos, se encontró un total de 476 registros, de los cuales 270 fueron duplicados. Luego de su eliminación, los 206 registros fueron evaluados por título y resumen, eliminándose 180 estudios que no se correspondieron con los criterios de elegibilidad. Los 26 estudios restantes fueron evaluados por texto completo, obteniéndose cinco estudios incluidos en la revisión sistemática (Figura 1).

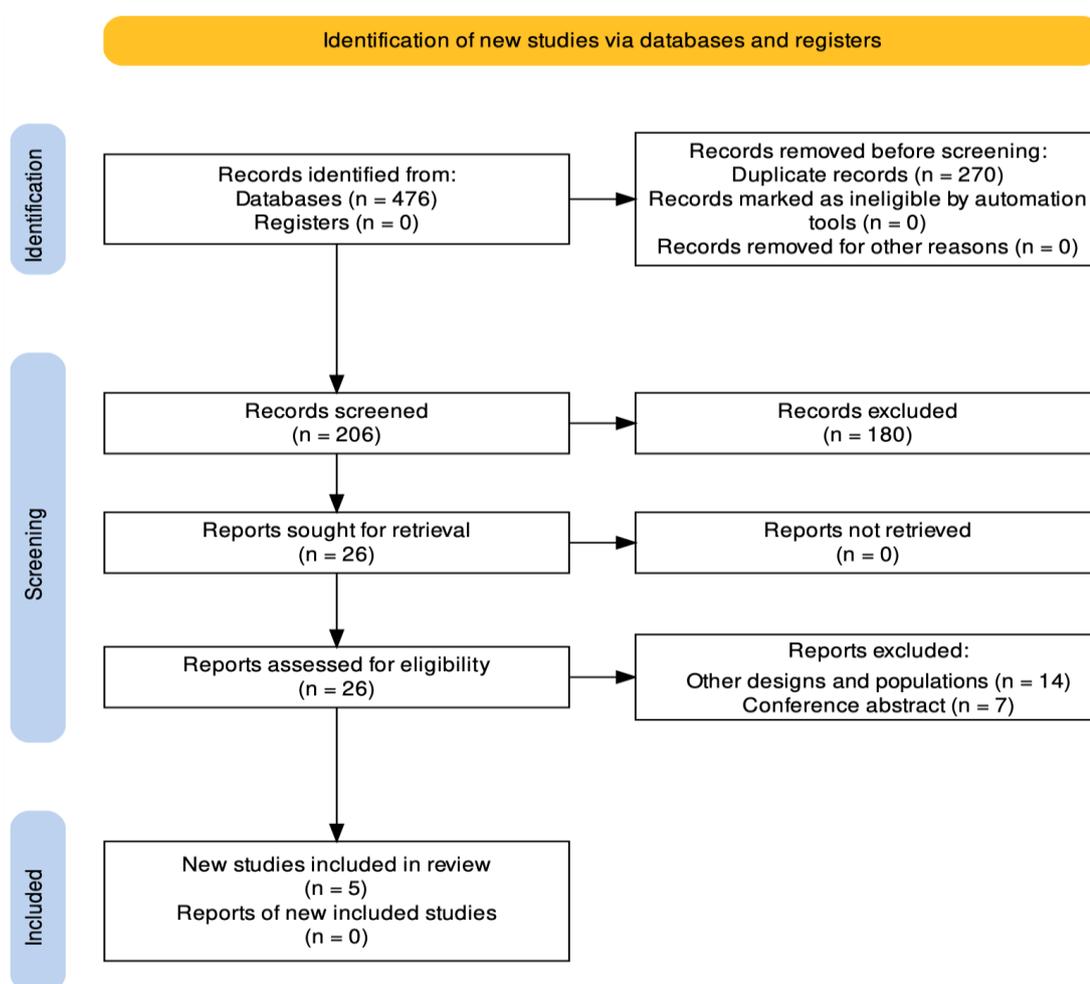


Figura 1. Flujograma PRISMA 2020

2. Características de los estudios incluidos

Se incluyeron cinco ensayos controlados aleatorizados (n=371 pacientes), doble ciego, paralelos y de fase 3 como característica común según tipo de ensayo. Todos los estudios fueron multicéntricos (entre 6 y 129 centros). Todos los pacientes tuvieron un IMC de 27 kg/m². La semaglutida evaluada en todos los estudios fue a una dosis de 2.4mg mediante vía subcutánea, mientras que el control fue placebo. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 68 semanas (IQR 30-104) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor, año	Año	Tipo de ensayo	Nº de centros	Tipo de participantes	Nº participantes por brazo
Davies, et al	2021	Ensayo aleatorizado, doble ciego, paralelo, fase 3	12	Tener 18 años o más, haber realizado al menos un esfuerzo dietético infructuoso para perder peso, tener un índice de masa corporal de al menos 27 kg/m ² , una HbA1c del 7-10% (53-86 mmol/mol) y haber sido diagnosticado de diabetes tipo 2 al menos 180 días antes del cribado.	Semaglutida 2.4 mg= 404 Semaglutide 1mg= 403 Placebo= 403

Garvery, et al	2022	Ensayo aleatorizado, doble ciego, paralelo, fase 3	41	Hombre o mujer, de edad ≥ 18 años en el momento de firmar el consentimiento informado. IMC ≥ 30.0 kg m ² o ≥ 27.0 kg m ² con presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades relacionadas con el peso (tratada o no): hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.	Semaglutida 2.4 mg= 152 Placebo= 152
Weghuber, et al	2022	Ensayo aleatorizado, doble ciego, paralelo, fase 3	Multicéntrico	Adolescentes (de 12 a <18 años de edad) con un IMC en el percentil 95 o superior (según tablas de crecimiento específicas por sexo y edad); aquellos con un IMC en el percentil 85 o superior que tuvieran al menos una enfermedad coexistente relacionada con el peso	Semaglutida 2.4 mg= 134 Placebo= 67

Wilding, et al	2021	Ensayo aleatorizado, doble ciego, paralelo, fase 3	129	Se incluyeron adultos (de 18 años o más) con uno o más esfuerzos dietéticos autodeclarados infructuosos para perder peso y un IMC de 30 o más o un IMC de 27 o más con una o más enfermedades coexistentes relacionadas con el peso tratadas o no tratadas.	Semaglutida 2.4 mg= 134 Placebo= 67
Zinman, et al	2021	Ensayo aleatorizado, doble ciego, paralelo, fase 3	6	18 años o más (≥ 20 años en Japón), padecían diabetes tipo 2 y tenían un nivel de HbA 1c de 7-0-10-0% (53-86 mmol/mol) en el momento del cribado.	Semaglutida 2.4 mg= 151 Placebo= 151

TABLA 1. (continuación)

Autor, año	Año	Tipo de intervención	Control	Edad (media, SD) por brazo	Peso (media, SD) por brazo	Tiempo de seguimiento (semanas)
Davies, et al	2021	Semaglutida se inició con 0.25 mg a la semana y se aumentó en un régimen de dosis fija cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo (es decir, 2.4 mg o 1.0 mg en las semanas 8-16).	Placebo	Semaglutida 2.4 mg= 55(11) Semaglutide 1mg= 56(10) Placebo= 55(11)	Semaglutida 2.4 mg= 99.9(22.5) Semaglutide 1mg= 99(21.1) Placebo= 100.5(20.9)	68
Garvery, et al	2022	Semaglutida 2.4 mg	Placebo	Semaglutida 2.4 mg= 47.3(11.7) Placebo= 47.4(10.3)	Semaglutida 2.4 mg= 105.6(20.8) Placebo= 106.5(23.1)	104
Weghuber, et al	2022	La dosis de semaglutida se incrementó durante un periodo de 16 semanas de 0,25 mg a 2,4 mg o hasta la dosis máxima que no causara acontecimientos adversos inaceptables.	Placebo	Semaglutida 2.4 mg= 15.5(1.5) Placebo= 15.3(1.6)	Semaglutida 2.4 mg= 109.9(25.2) Placebo= 102.6(22.3)	75

Wilding, et al	2021	Semaglutida a una dosis de 2,4 mg por vía subcutánea una vez a la semana durante 68 semanas	Placebo	Semaglutida 2.4 mg= 15.5(1.5) Placebo= 15.3(1.6)	Semaglutida 2.4 mg= 109.9(25.2) Placebo= 102.6(22.3)	68
Zinman, et al	2021	Semaglutida 2.4 mg	Placebo	Semaglutida 2.4 mg= 15.5(1.5) Placebo= 15.3(1.6)	Semaglutida 2.4 mg= 109.9(25.2) Placebo= 102.6(22.3)	30

3. Efecto de la semaglutida en los desenlaces evaluados

En pacientes con obesidad, la semaglutida no se asoció a mayor reducción de 5% del peso corporal comparado con el control (RR 1.27; IC95% 0.82 a 1.96; p=0.28; figura 2).

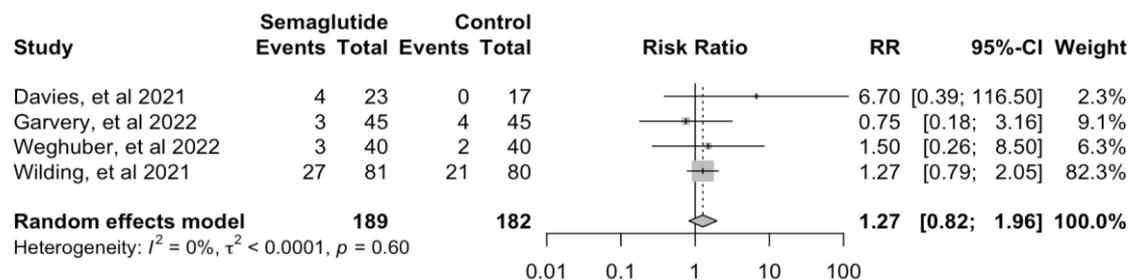


Figura 2. Efecto de la semaglutida en la reducción del 5% del peso corporal

La semaglutida reduce el peso corporal comparado con el control (MD -9.41; IC95% -15.66 a -3.16; p=0.003; figura 3).

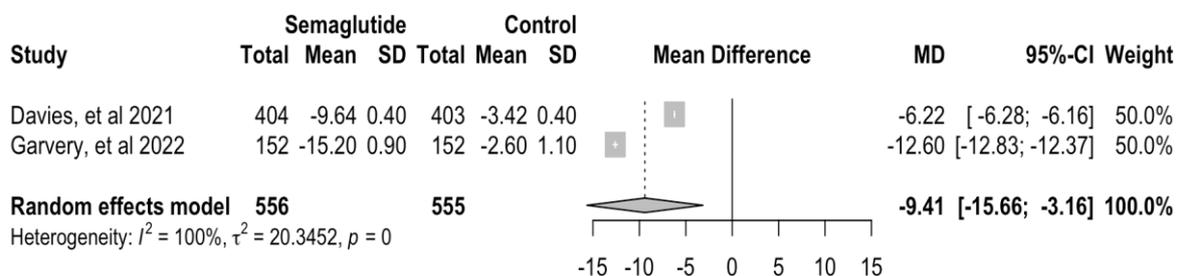


Figura 3. Efecto de la semaglutida en el peso corporal

La semaglutida no reduce la HbA1c% comparado con el control (MD -0.75; IC95% -2.63 a 0.13; p=0.09; figura 3).

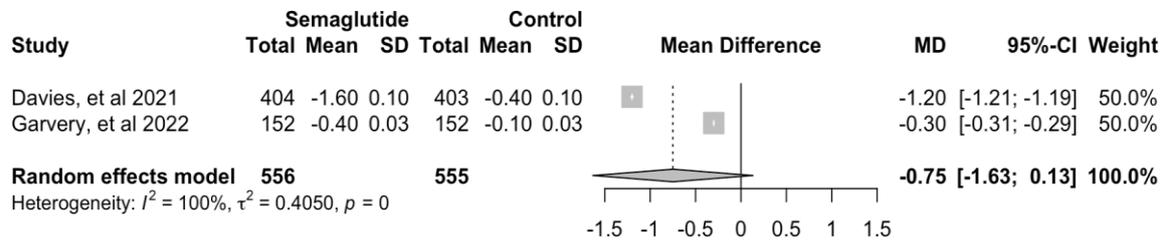


Figura 4. Efecto de la semaglutida en la HbA1c%

IV. DISCUSIÓN

La obesidad y el sobrepeso son una carga importante para la salud pública en todo el mundo, y son factores de riesgo importantes para enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y el cáncer (38). Por esta razón, se han desarrollado varias terapias farmacológicas para tratar la obesidad y el sobrepeso, incluyendo la semaglutida subcutánea y oral (39).

La semaglutida es un análogo del péptido similar al glucagon-1 (GLP-1) que actúa en el sistema nervioso central para reducir el apetito y en el sistema digestivo para reducir la absorción de nutrientes (40). Aunque la semaglutida ha sido aprobada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, también ha sido estudiada como una terapia para el sobrepeso y la obesidad (41).

Esta revisión sistemática y meta-análisis tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la semaglutida subcutánea como terapia en adultos con sobrepeso u obesidad. Se identificaron cinco ensayos clínicos aleatorizados controlados que evaluaron la semaglutida subcutánea en comparación con un placebo o tratamiento activo, y se incluyeron un total de 371 participantes.

Los hallazgos principales de esta revisión sistemática y meta-análisis sugieren que la semaglutida subcutánea es eficaz para reducir el peso corporal en adultos con sobrepeso u obesidad, pero no reduce el 5% del peso en la mayoría de los participantes, ni tampoco la hemoglobina glucosilada.

Estos hallazgos son consistentes con la literatura existente sobre la semaglutida como terapia para el sobrepeso y la obesidad. Varios estudios previos han demostrado la eficacia de la semaglutida en la reducción del peso corporal en pacientes con sobrepeso u obesidad, incluyendo un estudio clínico aleatorizado controlado que evaluó la semaglutida subcutánea en 1.961 participantes y encontró que la semaglutida redujo el peso corporal en un promedio de 15.3 kg después de 68 semanas (42).

Sin embargo, esta revisión sistemática y meta-análisis aporta información adicional sobre la eficacia de la semaglutida subcutánea en adultos con sobrepeso u obesidad al combinar los datos de múltiples ensayos clínicos aleatorizados controlados.

Los hallazgos de esta revisión sistemática y meta-análisis tienen importantes implicaciones clínicas y de salud pública. La obesidad y el sobrepeso son factores

de riesgo importantes para muchas enfermedades crónicas, y la semaglutida puede ofrecer una nueva opción terapéutica efectiva para abordar estos problemas de salud (43). además, la semaglutida se ha asociado con mejoras en los factores de riesgo cardiovasculares, como la presión arterial y los niveles de lípidos en la sangre, lo que sugiere que también puede tener beneficios más allá de la pérdida de peso (44).

Sin embargo, esta revisión sistemática y meta-análisis también tiene varias limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, aunque se incluyeron múltiples ensayos clínicos aleatorizados controlados, algunos de ellos tenían un tamaño de muestra pequeño y un corto período de seguimiento, lo que limita la generalización de los hallazgos. Además, algunos de los estudios incluidos en esta revisión fueron financiados por la industria farmacéutica, lo que puede introducir un sesgo potencial en los resultados.

Otra limitación importante es la heterogeneidad entre los estudios incluidos. Los ensayos clínicos variaron en cuanto a la dosis y duración del tratamiento, así como en las características de los participantes, lo que puede afectar la comparabilidad de los resultados. Además, algunos de los estudios incluidos evaluaron la semaglutida subcutánea mientras que otros evaluaron la semaglutida oral, lo que puede limitar la comparabilidad directa de los resultados.

Por último, aunque se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión sistemática y meta-análisis, todavía hay preocupaciones sobre el riesgo de sesgo en algunos de los estudios individuales, lo que puede afectar la precisión de los resultados.

V. CONCLUSIONES

- En conclusión, esta revisión sistemática y meta-análisis sugiere que la semaglutida subcutánea es eficaz para reducir el peso corporal en adultos con sobrepeso u obesidad.
- Estos hallazgos son consistentes con la literatura existente y tienen importantes implicaciones clínicas y de salud pública. Sin embargo, también hay limitaciones en esta revisión que deben ser consideradas al interpretar los resultados. Se necesitan más investigaciones para evaluar la efectividad y seguridad de la semaglutida a largo plazo y en poblaciones específicas, así como para comparar la eficacia de la semaglutida subcutánea y oral directamente.
- Los estudios evaluados han presentado bajo riesgo de sesgo, por lo que no hay implicancia en la interpretación de la certeza de evidencia.
- En función de la evaluación GRADE, hay un moderado grado de recomendación en función de la certeza de evidencia.

VI. RECOMENDACIONES

1. Profundizar en el análisis de la calidad de la evidencia: Dado que la certeza de la evidencia es muy baja, sería útil realizar un análisis más detallado de los factores que contribuyen a esta baja certeza. Esto podría incluir una evaluación más exhaustiva de los sesgos potenciales en los estudios incluidos, las limitaciones en la metodología de los ensayos o la variabilidad en las poblaciones de estudio.
2. Explorar subgrupos de pacientes: Sería interesante investigar si ciertos subgrupos de pacientes (por ejemplo, basados en la edad, el sexo, el grado de obesidad, o la presencia de comorbilidades como la diabetes tipo 2) responden de manera diferente al tratamiento con semaglutida. Esto podría ayudar a identificar a quiénes les beneficia más el tratamiento.
3. Considerar la duración del tratamiento y el seguimiento a largo plazo: La mediana del período de seguimiento en los estudios incluidos fue de 68 semanas. Sería valioso examinar los efectos a largo plazo de la semaglutida, así como la sostenibilidad de la pérdida de peso después de interrumpir el tratamiento.
4. Comparar con otros tratamientos: Una comparación directa con otros tratamientos disponibles para la obesidad y el sobrepeso podría proporcionar una perspectiva más clara sobre la posición de la semaglutida en el arsenal terapéutico. Esto puede incluir comparaciones con otros análogos de GLP-1, medicamentos para la pérdida de peso y estrategias no farmacológicas.
5. Investigar el impacto en la calidad de vida y los resultados relacionados con la salud: Además de los efectos sobre el peso corporal y la HbA1c, sería relevante evaluar cómo la semaglutida afecta la calidad de vida de los pacientes, así como otros resultados de salud importantes como la presión arterial, los perfiles lipídicos y los marcadores de inflamación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhong P, Zeng H, Huang M, Fu W, Chen Z. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis. *Endocrine*. 2022;75(3):718-24.
2. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharm Res*. 2022;39(6):1233-48.
3. Tahrani AA, Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: A review. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(4):802-40.
4. Garvey WT. New Horizons. A New Paradigm for Treating to Target with Second-Generation Obesity Medications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4):e1339-e47.
5. Taha MB, Yahya T, Satish P, Laird R, Agatston AS, Cainzos-Achirica M, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists: A Medication for Obesity Management. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(8):643-54.
6. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221108064.
7. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular Metabolism*. 2022;57.
8. Izquierdo AG, Carreira MC, Boughanem H, Moreno-Navarrete JM, Nicoletti CF, Oliver P, et al. Adipose tissue and blood leukocytes ACE2 DNA methylation in obesity and after weight loss. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(2):e13685.
9. Goldman VE, Naguib MN, Vidmar AP. Anti-Obesity Medication Use in Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome: Case Review and Literature Search. *J Clin Med*. 2021;10(19).
10. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;399(10321):259-69.
11. Jensterle M, Janez A. Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. *Horm Res Paediatr*. 2021.

12. Phillips A, Clements JN. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(2):184-93.
13. Alobaida M, Alrumayh A, Oguntade AS, Al-Amodi F, Bwalya M. Cardiovascular safety and superiority of anti-obesity medications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2021;14:3199-208.
14. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.
15. Masaki T, Ozeki Y, Yoshida Y, Okamoto M, Miyamoto S, Gotoh K, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Semaglutide Improves Eating Behavior and Glycemic Control in Japanese Obese Type 2 Diabetic Patients. *Metabolites.* 2022;12(2).
16. Yanovski SZ, Yanovski JA. Progress in Pharmacotherapy for Obesity. *JAMA.* 2021;326(2):129-30.
17. Wołos-Kłosowicz K, Bandurska-Stankiewicz E. Effects of common weight loss plans on diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Prim Care Diabetes.* 2022;16(2):252-6.
18. Wilding JPH, Jacob S. Cardiovascular outcome trials in obesity: A review. *Obesity Reviews.* 2021;22(1).
19. Proietto J. Medicines for long-term obesity management. *Aust Prescr.* 2022;45(2):38-40.
20. Jung HN, Jung CH. The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS? *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(1):28-36.
21. Cacciottolo TM, Evans K. Research in brief: Effective pharmacotherapy for the management of obesity. *Clin Med (Lond).* 2021;21(5):e517-e8.
22. Polyzos SA, Goulis DG, Giouleme O, Germanidis GS, Goulas A. Anti-obesity Medications for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Obes Rep.* 2022.
23. Liu Y, Luo X. New practice in semaglutide on type-2 diabetes and obesity: clinical evidence and expectation. *Frontiers of Medicine.* 2022;16(1):17-24.
24. Paccosi S, Cresci B, Pala L, Rotella CM, Parenti A. Obesity therapy: How and why? *Current Medicinal Chemistry.* 2020;27(2):174-86.

25. Hu Y, Zheng SL, Ye XL, Shi JN, Zheng XW, Pan HS, et al. Cost-effectiveness analysis of 4 GLP-1RAs in the treatment of obesity in a US setting. *Ann Transl Med.* 2022;10(3):152.
26. Rosa-Gonçalves P, Majerowicz D. Pharmacotherapy of Obesity: Limits and Perspectives. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2019;19(4):349-64.
27. Yang Q, Zhou F, Tang X, Wang J, Feng H, Jiang W, et al. Peptide-based long-acting co-agonists of GLP-1 and cholecystokinin 1 receptors as novel anti-diabetes agents. *Eur J Med Chem.* 2022;233:114214.
28. Zhou Y, Chen M, Liu L, Chen Z. Difference in Gastrointestinal Risk Associated with Use of GLP-1 Receptor Agonists: A Real-World Pharmacovigilance Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:155-63.
29. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab.* 2021;46:101090.
30. Villela R, Correa R. Semaglutide 2.4 mg: the latest GLP-1RA approved for obesity. *J Investig Med.* 2022;70(1):3-4.
31. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgraduate Medicine.* 2020;132(sup2):3-14.
32. Qiu M, Wei W, Wei XB, Liu SY. Updated network meta-analysis assessing the relative efficacy of 13 GLP-1 RA and SGLT2 inhibitor interventions on cardiorenal and mortality outcomes in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2022;78(4):695-7.
33. Pahud de Mortanges A, Sinaci E, Salvador D, Jr., Bally L, Muka T, Wilhelm M, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Coronary Arteries: From Mechanisms to Events. *Frontiers in Pharmacology.* 2022;13.
34. Macisaac RJ. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the cardiorenal axis in Type 2 diabetes: a focus on dulaglutide. *Future Cardiology.* 2021;17(3):459-73.
35. Novodvorský P, Haluzík M. The Effect of GLP-1 Receptor Agonists on Postprandial Lipaemia. *Current Atherosclerosis Reports.* 2022;24(1):13-21.
36. Okamoto A, Yokokawa H, Nagamine T, Fukuda H, Hisaoka T, Naito T. Efficacy and safety of semaglutide in glycemic control, body weight management, lipid profiles and other biomarkers among obese type 2 diabetes patients initiated or

- switched to semaglutide from other GLP-1 receptor agonists. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2):2121-8.
37. Ryan DH. Next Generation Antiobesity Medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrumb: What do They Mean for Clinical Practice? *J Obes Metab Syndr.* 2021;30(3):196-208.
 38. Lau DCW, Batterham RL, le Roux CW. Pharmacological profile of once-weekly injectable semaglutide for chronic weight management. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(3):251-67.
 39. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022;70(1):5-13.
 40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
 41. Sofogianni A, Tziomalos K. Oral Semaglutide, A New Option in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37(10):4165-74.
 42. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2083-91.
 43. Di Loreto C, Minarelli V, Nasini G, Norgiolini R, Del Sindaco P. Effectiveness in Real World of Once Weekly Semaglutide in People with Type 2 Diabetes: Glucagon-Like Peptide Receptor Agonist Naive or Switchers from Other Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists: Results from a Retrospective Observational Study in Umbria. *Diabetes Ther.* 2022;13(3):551-67.
 44. Barritt ASt, Marshman E, Nouredin M. Review article: role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic steatohepatitis, obesity and diabetes-what hepatologists need to know. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(8):944-59.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA POR BASE DE DATOS

BASE	ESTRATEGIA
PUBMED	#1: ("Semaglutide") #2: ("Obesity" OR "adult with obesity" OR "Obesity Management" OR "Obesity treatment") #1 AND #2
SCOPUS	#1: TITLE-ABS-KEY("Semaglutide") #2: TITLE-ABS-KEY ("Obesity" OR "adult with obesity" OR "Obesity Management" OR "Obesity treatment") #1 AND #2
WOS	#1: ("Semaglutide") #2: ("Obesity" OR "adult with obesity" OR "Obesity Management" OR "Obesity treatment") #1 AND #2