

Tratamiento de la obesidad desde una perspectiva cardiovascular

Treatment of obesity from a cardiovascular perspective

Sergio Giménez^{1,2}, Matías Arrupe^{1,3}, Nicolás Renna^{1,4}, Jorge Riera Stival^{1,5}, Augusto Lavalle Cobo^{1,6}, Ezequiel Forte^{1,7}, José Silveyra^{1,5}, Paula Pérez Terns^{1,8}, Gustavo Alcalá^{1,9}, Daniel Piskorz¹⁰, Eduardo R Perna⁵

En nombre del Comité de Obesidad y Diabetes de la Federación Argentina de Cardiología

1 Comité de Obesidad y Diabetes de la Federación Argentina de Cardiología. 2 Servicio de Cardiología O.S.E.P., Mendoza. 3 Servicio de Cardiología - Penta MCV. 4 Unidad Coronaria. Hospital Español de Mendoza. IMBECU-CONICET. 5 Instituto de Cardiología de Corrientes J. F. Cabral, Corrientes. 6 Servicio Cardiología Sanatorio Otamendi, CABA. 7 CENDIC - Centro Diagnóstico Cardiovascular Concordia, Entre Ríos. 8 Servicio de Cardiología Sanatorio Dupuytren. 9 Servicio de Cardiología Clínica El Castaño. 10 Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de Septiembre de 2023

Aceptado después de revisión

el 20 de Septiembre de 2023

www.revistafac.org.ar

La presente publicación ha sido realizada en forma independiente por la Federación Argentina de Cardiología con una beca no condicionada de Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Palabras clave:

Obesidad,
enfermedad cardiovascular,
tratamiento farmacológico,
cirugía bariátrica.

Keywords:

Obesity,
cardiovascular disease,
drug treatment,
bariatric surgery.

RESUMEN

El incremento en la prevalencia de la obesidad en la mayoría de los países desde hace más de cuatro décadas, y nuestro país no es la excepción, ha hecho que sea considerada hoy una pandemia.

La obesidad desempeña un papel directo en la aparición de factores de riesgo cardiovascular, como la dislipidemia, la diabetes tipo 2, la hipertensión y trastornos del sueño. Además, conduce al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y aumenta la mortalidad por estas enfermedades, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.

Modificar el estilo de vida y lograr la pérdida de peso mejoran tanto el síndrome metabólico como la inflamación sistémica y la disfunción endotelial asociadas. Sin embargo, los ensayos clínicos destinados a la pérdida de peso además de mostrar el beneficio que esto produce en distintos tópicos, han demostrado lo dificultoso que es mantener los beneficios a largo plazo, principalmente por la re-ganancia de peso.

La farmacoterapia de la obesidad ha evolucionado de manera significativa en los últimos años. En la actualidad, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha aprobado cuatro medicamentos para el tratamiento a largo plazo de la obesidad. Al igual que en otras enfermedades crónicas, estos medicamentos para la obesidad se recomiendan en combinación con modificaciones en el estilo de vida para tratar el sobrepeso y la obesidad. Las directrices actuales sugieren que las personas que han intentado mejorar su estilo de vida, y aún tienen un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con comorbilidades relacionadas con la obesidad, pueden ser elegibles para recibir tratamiento con medicamentos para bajar de peso y/o considerar la cirugía bariátrica o metabólica.

Treatment of obesity from a cardiovascular perspective

ABSTRACT

The increase in the prevalence of obesity in most countries for more than four decades, our country is no exception, had led obesity to be considered as a pandemic today.

Obesity plays a direct role in the appearance of cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia, type 2 diabetes, hypertension and sleep disorders. Furthermore, it leads to the development of cardiovascular diseases and increases mortality independently of other cardiovascular risk factors. Lifestyle modification and weight loss improve both metabolic syndrome and associated systemic inflammation and endothelial dysfunction. However, clinical trials aimed at weight loss in addition to showing the benefit that this produces in different topics have shown how difficult it is to maintain the benefits in the long term, mainly due to weight gain.

Obesity pharmacotherapy has evolved significantly in recent years. Currently, the National Administration of Drugs, Food and Medical Technology (ANMAT) had approved four drugs for the long-term treatment of obesity. As in other chronic diseases, the obesity medications are recommended in combination with lifestyle modifications to treat overweight and obesity. Current guidelines suggest that people who had tried to improve their lifestyle and still have a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² with obesity-related comorbidities may be eligible for treatment with weight loss medications and/or consider bariatric or metabolic surgery.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, reconocida por la Asociación Médica Americana en 2013 como una enfermedad crónica asociada a un mayor riesgo de otras condiciones y muertes prematuras, se ha convertido en una pandemia que afecta a personas de todas las edades y géneros, tanto en países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo¹. Se estima que para el año 2030 mil millones de personas adultas tendrán obesidad².

Está relacionada con más de 50 afecciones médicas, dentro de las que se pueden mencionar las enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), hipertensión arterial (HTA), apnea del sueño, ciertos tipos de cáncer y enfermedades musculoesqueléticas³. La evidencia proveniente de estudios de aleatorización mendeliana respalda la relación causal entre obesidad y algunos de estos padecimientos⁴.

El objetivo de esta revisión es proporcionar al cardiólogo clínico una actualización sobre la obesidad como enfermedad crónica y su relación con la ECV. Además, aportarle una visión general de las distintas estrategias para su abordaje que complementan los cambios en el estilo de vida, que como es sabido, constituyen la base del tratamiento aunque a veces es insuficiente para mantener los resultados, sobre todo, a largo plazo. Se enfatiza que un enfoque terapéutico integral, que combine varias estrategias, es más efectivo en el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones que cualquiera de ellas por separado.

LA OBESIDAD COMO ENFERMEDAD Y NO UN MERO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La relación entre obesidad y ECV se ha visto reflejada en varios estudios, del mismo modo que la pérdida de peso en personas con sobrepeso y obesidad reduce la presencia de otros factores de riesgo, como DMT2, HTA, dislipidemia y apnea del sueño, entre otras⁵.

En 2018, la toma de posición de la Sociedad Norteamericana de Obesidad enmarca a la obesidad como una enfermedad crónica multicausal, que provoca un exceso de adiposidad que con el tiempo conduce a anomalías estructurales, trastornos fisiológicos y deficiencias funcionales. Además, aumenta el riesgo de desarrollar otras enfermedades, se asocia a mortalidad prematura y, al igual que otras enfermedades crónicas, se distingue por múltiples fenotipos, presentaciones clínicas y respuestas al tratamiento⁶.

Estudios observacionales prospectivos han demostrado consistentemente un aumento continuo en el riesgo de muerte con un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m², disminuyendo así la expectativa de vida de estos individuos⁷. En la misma línea un meta-análisis sugirió un mayor riesgo de muerte súbita a medida que aumenta el IMC⁸.

Un modelo de micro simulación basado en datos provenientes de Estados Unidos estimó que el exceso de peso fue responsable de alrededor de 500.000 muertes en el año 2016, reflejando que la obesidad tenía un impacto en la mortalidad incluso mayor que el hábito de fumar. Además, se encontró que el exceso de peso se asoció con una reducción

promedio de la esperanza de vida de casi 2,4 años. Las tasas relativas de exceso de mortalidad son aproximadamente el doble para las mujeres en comparación con los hombres⁹.

Si bien es cierto que gran parte del riesgo de ECV asociada con un IMC alto o una circunferencia de cintura (CC) elevada se explica a través de factores de riesgo intermedios alterados, como la presencia de dislipidemia aterogénica, HTA y DMT2, se debe destacar, que a pesar del control de dichos factores, el riesgo residual de padecer un evento continúa siendo elevado, teniendo este hecho relación con el proceso de inflamación de bajo grado persistente en estos pacientes. Aunque algunas personas con obesidad pueden no presentar factores de riesgo metabólicos aparentes en un momento dado, surgiendo el concepto de "Obesidad metabólicamente sana". Esta idea ha sido cuestionada debido a evidencia reciente que sugiere que éstos individuos enfrentan un mayor riesgo a largo plazo de padecer DMT2, ECV ateroesclerótica, insuficiencia cardíaca y enfermedades respiratorias, comparados con las personas "sin obesidad con perfil metabólico normal"^{10,11}.

Debido a la falta de un enfoque preventivo, la complejidad de su tratamiento y la necesidad de una mirada a largo plazo, la obesidad es de los problemas de salud menos abordados y sobre el que menos se interviene antes y después de un evento cardiovascular. En este sentido, es fundamental enfatizar la importancia de su prevención como una estrategia clave para evitar el desarrollo de ECV en el futuro. Cuanto mayor es el tiempo de exposición acumulada a la misma, mayor es el incremento del riesgo cardiometabólico. Es por este motivo que abordar este problema desde etapas tempranas puede tener un impacto significativo, tanto en la salud individual como en los sistemas de salud.

En base a lo antes mencionado, los estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante las 75^a Asamblea Mundial de la Salud de 2022, adoptaron nuevas recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la obesidad, y aprobaron el Plan de Aceleración de la OMS para Detener la Obesidad¹².

CAMBIOS TEMPORALES EN LA PREVALENCIA DE OBESIDAD EN ARGENTINA

Según la 4^a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), publicada en Argentina en el año 2018, el 61.6 % de los encuestados refirió por autorreporte presentar sobrepeso u obesidad, siendo los grupos de menores ingresos los más impactados. Esto se debe en gran medida a que su alimentación está fundamentada en productos ultra procesados de escaso valor nutricional, con elevados niveles de azúcares y sal¹³. Lo mencionado está en consonancia con otros marcadores que también han presentado una evolución negativa en las sucesivas encuestas, como por ejemplo la disminución en la práctica de actividad física, que se redujo del 54,7% en 2013 a 44,2% en el 2018, así como también el consumo de frutas o verduras considerado muy bajo en todas las encuestas.

La ENFR siguió un enfoque probabilístico y de múltiples etapas. La muestra abarcó un total de 49.170 hogares a nivel

nacional en el Paso 1, con recopilación a través de autorreporte. En el Paso 2, que incluyó mediciones antropométricas, se seleccionó una submuestra equivalente al 75% de estos hogares. Para el Paso 3, centrado en determinaciones bioquímicas, se mantuvo la misma submuestra, pero se limitó a localidades con 150.000 habitantes o más¹⁴.

El exceso de peso -sobrepeso y obesidad- aumentó de modo continuo a lo largo de las cuatro ediciones de la ENFR: 49%, 53,4%, 57,9% y 61,6% en los años 2005, 2009, 2013 y 2018, respectivamente. Lo particular es que este crecimiento ha sido mayormente a expensas de la obesidad que aumentó casi un 75% entre 2005 y 2018. La prevalencia de exceso de peso en la población argentina fue mayor en hombres que en mujeres (68,5 frente a 55%). Además, la prevalencia fue significativamente menor en el grupo con mayores niveles de educación en comparación con otros niveles educativos. Este indicador fue más alto en individuos con cobertura de salud exclusivamente pública.

OBESIDAD INFANTIL. UN PROBLEMA ACTUAL CON IMPACTO A FUTURO

Las tasas de obesidad en la primera infancia siguen en aumento. Los índices de niños con obesidad se cuadruplicaron entre 1975 y 2016. En América Latina la prevalencia pasó de 4% a 18%, afectando en el 2022 a casi 37 millones de niños menores de cinco años¹⁵. La OMS ubica a Argentina en el puesto 11° del ranking mundial, con una población cercana a los 4 millones y medio de niñas y niños en la primera infancia con sobrepeso y obesidad. Entre los factores vinculados a este fenómeno se encuentran el fácil acceso a la comida rápida, el incremento del consumo de alimentos procesados, mayor tiempo frente a pantallas, estilos de vida más sedentarios y por supuesto, menor tiempo dedicado a actividades recreativas. La 4° ENFR también reveló que las generaciones más jóvenes consumen el doble y hasta el triple de productos de panadería y bebidas azucaradas.

En la adolescencia el problema continúa a nivel global, ya que afecta al 33,6 % de la población entre 5 y 19 años. El Global Action Teens, un estudio transversal, cuantitativo, basado en encuestas, tuvo como objetivo buscar formas de mejorar el manejo y tratamiento de la obesidad en adolescentes generando conciencia e identificando áreas de oportunidad. Participaron 5.275 adolescentes con obesidad, 5.389 cuidadores de adolescentes con obesidad y 2.323 proveedores de servicios de salud. Los resultados fueron contundentes en demostrar el impacto de la obesidad en este grupo etario:

- Uno de cada cuatro adolescentes no tiene conciencia que está sufriendo de obesidad.
- El 87% de los profesionales médicos no recibe capacitación avanzada en asuntos relacionados con la obesidad.
- Un tercio de los progenitores no se dan cuenta de que su hijo/hija padece obesidad
- El 80% de los adolescentes con obesidad consultan a un médico solo cuando presentan al menos una comorbilidad.

Se prevé que para el año 2030, la prevalencia se duplique en el grupo comprendido entre 5 y 19 años de edad, 4 de cada 5 niños con obesidad serán adultos obesos, y un niño que sufre obesidad tendrá 3 veces más riesgo de mortalidad prematura¹⁶. Su presencia no solo trae aparejado un incremento sustancial del riesgo de desarrollo de ECV en la edad adulta, sino que propicia su aparición con antelación.

CONSIDERACIONES ACERCA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

En el pasado, se priorizaban las estrategias sobre el estilo de vida para tratar la obesidad, pero ahora se sabe que pueden activar mecanismo contrarreguladores que dificultan la pérdida y el mantenimiento del peso. Esto ha ampliado la comprensión de la obesidad como una compleja enfermedad metabólica que afecta la regulación de la energía corporal, involucrando mecanismos tanto centrales como periféricos. El objetivo de los tratamientos de la obesidad, incluida la farmacoterapia, no es sólo la de reducción de peso, sino su mantenimiento a largo plazo (evitando el efecto rebote) y con efectos adversos mínimos. Para los pacientes que no lograron una pérdida de peso clínicamente significativa, definida como $\geq 5\%$ del peso inicial después de 6 meses de intervenciones en el estilo de vida, las organizaciones profesionales recomiendan iniciar tratamiento farmacológico en individuos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades^{17,18}. (Tabla 1)

TABLA 1.

Razones para considerar el tratamiento farmacológico en la obesidad

Razones	Comentario
Dificultad para perder peso	Dificultades metabólicas o genéticas pueden hacer que la pérdida de peso sea especialmente desafiante, incluso con un enfoque riguroso en el estilo de vida.
Riesgos para la salud	La obesidad está asociada con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardíacas, hipertensión arterial, apnea del sueño, entre otras
Calidad de vida	La obesidad impacta negativamente en la calidad de vida debido a problemas físicos, emocionales y sociales, con limitaciones en la movilidad, dolor articular y deterioro de la autoestima.
Apoyo adicional	El tratamiento farmacológico puede proporcionar el apoyo adicional necesario para iniciar y mantener un programa de pérdida de peso, especialmente cuando se combinan con cambios en el estilo de vida.
Control del apetito	Algunos medicamentos pueden ayudar a controlar el apetito y reducir los antojos, lo que puede hacer que sea más fácil para las personas seguir una dieta saludable y reducir el consumo de calorías.
Enfoque integral	El tratamiento farmacológico puede ser parte de un enfoque integral para la obesidad que incluya educación sobre la nutrición, apoyo psicológico y cambios en la actividad física.

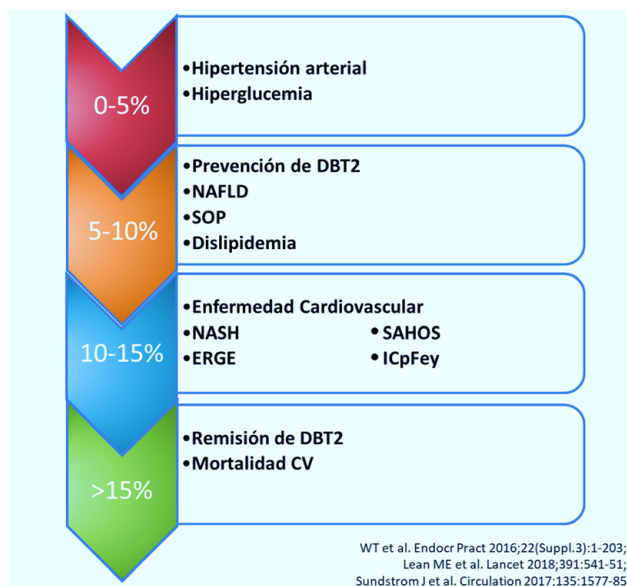


FIGURA 1. Beneficios clínicos de tratar el sobrepeso y la obesidad en función del grado de reducción de peso (expresado en %)

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; NAFLD: enfermedad de hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; OA: artrosis; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SOP: síndrome ovario poliquístico; DBT2: diabetes mellitus tipo 2; ICpFey: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

Es importante destacar que el uso de drogas no es una solución única y debe ser considerado bajo la supervisión de un profesional de la salud. Además, no están exentos de efectos secundarios y limitaciones, y su eficacia puede variar según la persona. En estos casos, siempre se debe evaluar cuidadosamente la relación entre beneficios y riesgos antes de recurrir al tratamiento farmacológico¹⁹. (Figura 1)

OPCIONES FARMACOLÓGICAS APROBADAS Y DISPONIBLES EN LA ARGENTINA

La terapia farmacológica es una gran deuda pendiente para el tratamiento de la obesidad. Ocupa la segunda y necesaria línea terapéutica entre las intervenciones sobre el estilo de vida (alimentación equilibrada, ejercicio y abordaje cognitivo conductual) y la cirugía bariátrica, que es una estrategia con indicaciones precisas, mayor riesgo y accesible para un porcentaje bajo de la población. Sin embargo, menos del 2% de los pacientes reciben tratamiento farmacológico²⁰.

Según la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), un fármaco efectivo para el descenso de peso es aquel que luego de un año de tratamiento presente como resultado una pérdida del 5% del peso corporal total, en al menos 35% de las personas que lo recibieron, y debe ser aproximadamente el doble en comparación con aquellos que recibieron placebo.

En la actualidad, existen en la Argentina tres grupos farmacológicos para el tratamiento de la obesidad, cada uno con mecanismos de acción diferentes y tratando de encaminar-

se en tres líneas fundamentales: disminuir la sensación de hambre, interferir en la absorción intestinal de nutrientes e incrementar el gasto calórico²¹.

Los medicamentos aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina (ANMAT) son: orlistat, la combinación de bupropión/naltrexona y los análogos de los receptores GLP-1 (Ar-GLP1) liraglutide y semaglutide.

De estas drogas actualmente sólo los Ar-GLP1 han demostrado en trabajos de investigación seguridad y eficacia a la hora de reducir eventos cardiovasculares en diferentes escenarios, pero sobre todo en personas con obesidad y DMT2 con alto riesgo cardiovascular, si bien se encuentran en curso estudios en otras poblaciones de pacientes con obesidad.

Orlistat

El orlistat es un inhibidor selectivo de la lipasa gástrica y pancreática. Actúa localmente en la luz intestinal y reduce la absorción de grasa ingerida en aproximadamente un 30%, disminuyendo así la carga calórica y se asocia con una pérdida de peso modesta.

En un meta-análisis de 31 estudios, el tratamiento con orlistat, 120 mg 3 veces/día produjo una pérdida de peso 2,9 kg superior a placebo, contribuyendo a disminuir las comorbilidades metabólicas asociadas. Además, se observó que la pérdida del peso corporal $\geq 5\%$ varió de 35% a 73%²². En el estudio XENDOS (XENical in the prevention of diabetes in obese subjects), con un seguimiento a 4 años, el tratamiento con orlistat condujo a una pérdida promedio de peso de 2,8 kg (2,4%) más que placebo. Sin embargo, esta modesta reducción se tradujo en una 37,3% de reducción en el riesgo de diabetes. Orlistat presenta un buen perfil de seguridad general, aunque no existen trabajos que hayan evaluado específicamente la seguridad cardiovascular ni el efecto sobre eventos cardiovasculares. Los efectos adversos son principalmente gastrointestinales e incluyen flatulencia, esteatorrea, urgencia fecal y una pequeña disminución de vitaminas solubles en grasa, lo que dificulta la tolerancia a largo plazo²³.

Bupropión/naltrexona

El tratamiento combinado con bupropión y naltrexona se basa en el principio de una combinación sinérgica de dos agentes que actúan centralmente. Ambos, habían sido aprobados previamente para el tratamiento de la obesidad y, tomados por separado, podían conducir a una modesta pérdida de peso. Bupropión es un Inhibidor no selectivo de los transportadores de dopamina y norepinefrina y está aprobado para la depresión monopolar, el trastorno afectivo estacional y el abandono del hábito tabáquico, al afectar la percepción central de la recompensa. Por otro lado, la naltrexona, es un antagonista de los receptores opioides ampliamente utilizado para tratar los síndromes de adicción, incluido el trastorno por consumo de alcohol y opioides.

Basado en estudios en animales, el efecto anoréxico de esta combinación es atribuible a la estimulación de la proopiomelanocortina (POMC), secretada en el núcleo hipotalámico.

mico arqueado, resultando en una reducción del deseo de ingesta de alimentos, aumento de la saciedad e indirectamente, mayor gasto de energía²⁴.

El programa de ensayos clínicos COR (*Contrave Obesity Research*) evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de estos fármacos²⁵. En COR-I y COR-II, los participantes recibieron 32/360 mg diario de la combinación sumado a una dieta hipocalórica leve y ejercicio o consejos de modificación del estilo de vida, respectivamente. Al año, bupropión/naltrexona produjo una reducción de peso promedio respecto del placebo de 4,8% en COR-I y de 5,2% en COR-II. Un total de 48-50% de los participantes tratados con la combinación perdió $\geq 5\%$ del peso corporal inicial en comparación con 17% en el grupo placebo.

La adición de bupropión/naltrexona en la misma dosis diaria a un programa más intensivo de modificación de conducta fue estudiada en el COR Modificación del Comportamiento (COR-BMOD)⁵. Este estudio demostró una reducción del peso corporal del 4,2 % con la combinación respecto al control.

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia fueron náuseas, mareos, boca seca, insomnio y estreñimiento. Además, hay una necesidad de monitorear a los pacientes en busca de efectos adversos psiquiátricos (es decir, ideación suicida). Desde el punto de vista cardiovascular se debe monitorear la frecuencia cardíaca y presión arterial, ya que se ha observado elevación de estos parámetros como efectos colaterales y por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con obesidad y ECV⁴.

Agonistas del receptor GLP1

Los péptidos intestinales GIP y GLP-1 liberados en presencia de glucosa en la luz intestinal son responsables de hasta un 60% de la secreción postprandial de insulina, inhiben

la secreción de glucagón por las células alfa, y logran una adecuada regulación de la glucemia postprandial (efecto incretina). El GLP1 derivado del intestino, es una hormona incretina liberada por las células L del íleo distal y del colon tras la ingesta de alimentos (junto al péptido YY y la oxintomodulina).

La vida media del GLP-1 es solamente de 2 minutos dado que se inactiva rápidamente por la proteasa dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)²⁶.

El efecto incretina se reduce severamente en pacientes con DMT2, pero la administración de Ar GLP-1 es capaz de normalizar el control de la glucosa²⁷.

Estimulan receptores distribuidos ampliamente en diferentes órganos (cerebro, corazón, pulmones, páncreas, riñones, tracto gastrointestinal, hueso, músculo), excepto en hígado, contribuyendo a los efectos pleiotrópicos que explican parte de sus beneficios en términos de seguridad y eficacia cardiovascular.

La administración de Ar-GLP1 reduce el apetito y el consumo de alimentos, aumenta la saciedad y la sensación de plenitud, y limita ingesta calórica en condiciones de alimentación ad libitum. Los efectos reductores del apetito y del peso implican la captación en regiones específicas del cerebro y la interacción con los circuitos neurales del sistema nervioso central implicados en la regulación homeostática o hedónica de la ingesta de energía y de alimentos²⁸. Estos hallazgos apuntan a un efecto sobre el núcleo arcuato dentro del hipotálamo, el área postrema y el núcleo del tracto solitario, actuando sobre las vías de las melanocortinas (Pro-opio-melanocortina), e inhibiendo simultáneamente a las neuronas orexígenas (Neuropéptido Y). También ejerce un enlentecimiento moderado y transitorio del vaciamiento gástrico que contribuye a implementar la sensación de plenitud y saciedad tras la ingesta²⁹. (Figura 2)

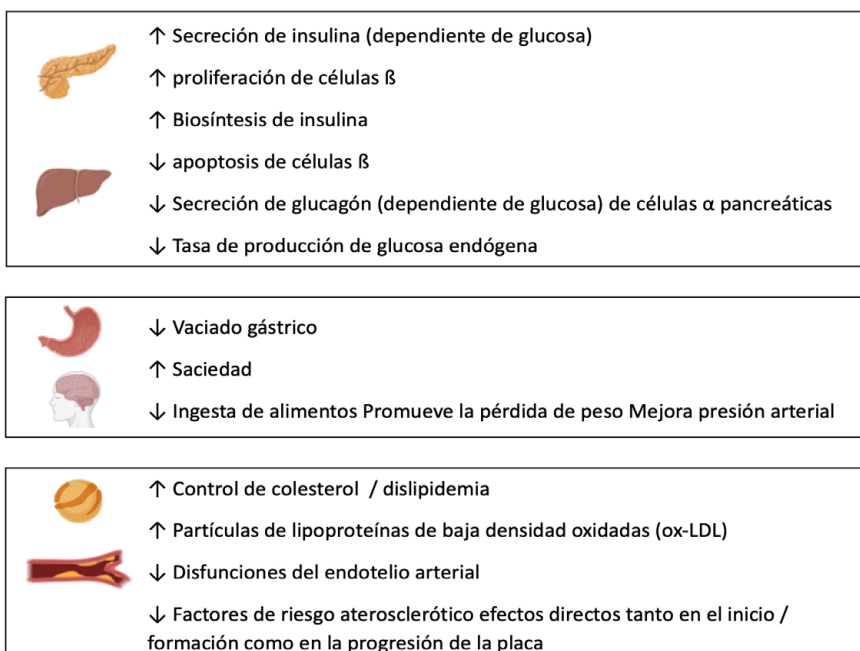


FIGURA 2. Mecanismo de acción de los Ar-GLP1³⁰
Figuras creadas en biorender.com

En relación a efectos objetivos, los arGLP-1 producen una reducción de la HbA1c en promedio de 1 a 1,8%; sin aumentar el riesgo de hipoglucemia por su mecanismo de acción dependiente de glucosa³¹. Los ensayos clínicos con ar-GLP1 en pacientes con obesidad o sobrepeso (IMC ≥ 27 con comorbilidades), o con DMT2 y sobrepeso u obesidad, han logrado disminuciones del peso superiores a las documentadas con las otras drogas, así como a las observadas con otros antidiabéticos orales, como los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) o la metformina. En un meta-análisis con más de 10.000 pacientes con obesidad se observó que los individuos tratados con arGLP-1 perdían en promedio 7 kg más que los controles. Se han observado reducciones de hasta 15% de peso tras 12 meses de tratamiento, algo que sólo se había logrado mediante abordajes quirúrgicos³².

Entre los efectos adversos más frecuentes reportados por los ensayos clínicos están los relacionados con el sistema gastrointestinal. En particular, las náuseas y la diarrea fueron bastante comunes ($\geq 1/10$), mientras que los vómitos, el estreñimiento, el dolor abdominal y la dispepsia se consideraron relativamente frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)^{33,34}. Las náuseas representan el efecto adverso más reportado afectando hasta el 50% de los pacientes. En general son de carácter leve-moderado y transitorios (pocas semanas de duración), y no suelen precisar de una atención especial o suspensión del tratamiento.

No se recomienda en pacientes con neoplasia endocrina múltiple (MEN-2), antecedentes de carcinoma medular de tiroides, enfermedad hepática avanzada, en embarazadas y lactantes. Se debe emplear con precaución en casos con antecedentes de colelitiasis, pancreatitis, gastroparesia o enfermedad inflamatoria intestinal³⁵.

EVIDENCIA DE LIRAGLUTIDA EN PACIENTES CON OBESIDAD

Liraglutida, un análogo del GLP1 humano, con una homología del 97 %, aprobada previamente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en dosis de hasta 1,8 mg una vez al día, donde además demostró una pérdida significativa de peso³⁶. En estudios de fase 2 en personas con obesidad sin diabetes, liraglutida indujo una pérdida de peso clínicamente significativa.

El programa de ensayos clínicos SCALE (*Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects With Co-morbidities*) formó la base para la aprobación de liraglutida 3,0 mg para control de peso. En el estudio aleatorizado SCALE, pacientes con sobrepeso/obesidad que perdieron ≥ 5 % del peso inicial durante un período de dieta baja en calorías, fueron asignados a liraglutida 3,0 mg por día o placebo. A la semana 56, el peso disminuyó una media adicional de 6,2% con liraglutida y 0,2% con placebo (diferencia estimada -6,1%, $P < 0,0001$), con una pérdida de peso total de 12,2%³⁷. En el estudio SCALE Obesidad y Prediabetes, pacientes con sobrepeso/obesidad sin diabetes, con 60% de sujetos con prediabetes, aquellos trata-

dos con liraglutida 3 mg presentaron en el primer año de tratamiento una pérdida de peso corporal media de 8,4 \pm 7,3 kg vs. 2,8 \pm 6,5 kg en el grupo (-5,6 kg; $P < 0,001$). El 63,2% del grupo liraglutida perdió al menos 5% de su peso corporal comparado con 27,1% del grupo placebo ($P < 0,001$), y la reducción fue mayor a 10% en 33,1% y 10,6%, respectivamente ($P < 0,001$)³⁸. En el seguimiento adicional de 2 años, la progresión a DMT2 fue menor con liraglutide, 1,8% vs 6,2% en placebo³⁹. El tiempo hasta el inicio de la diabetes fue 2,7 veces más largo con liraglutida que con placebo. Adicionalmente logró una mayor pérdida de peso, con diferencia de tratamiento estimada de -4,3%.

En el seguimiento a 1 año del SCALE Diabetes, se demostró que pacientes con diabetes, sobrepeso/obesidad, lograron una pérdida de peso del 6,0% (6,4 kg) con liraglutida 3,0 mg, 4,7% (5,0 kg) con liraglutida 1,8 mg y 2,0% (2,2 kg) con placebo⁴⁰.

En el ensayo SCALE IBT (Terapia Conductual Intensiva), la combinación de terapia conductual intensiva con liraglutida 3.0 mg en pacientes con obesidad, logró una reducción del peso del 7,5% versus 4% asociada con placebo⁴¹.

Por último, el ensayo SCALE Sleep Apnea, demostró que liraglutida 3,0 mg reduce la gravedad de la apnea del sueño en comparación con placebo, con un cambio en el índice de apnea-hipopnea después de 32 semanas (-12,2 vs -6,1 eventos/h, $P = 0,0150$), con una diferencia de peso del -4,2 %⁴².

En general, liraglutida es bien tolerada. Los efectos adversos fueron transitorios y mayormente gastrointestinales, predominantemente náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. La incidencia de pancreatitis aguda y eventos adversos relacionados con la vesícula biliar fue mayor en individuos tratados con liraglutida 3,0 mg que en pacientes tratados con placebo. Liraglutida está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides, ya que se ha demostrado que causa tumores de células C en ratas y ratones, aunque no se ha incrementado el riesgo determinado en humanos.

OBESIDAD Y RESULTADOS CARDIOVASCULARES DE LOS AR-GLP1

Las personas con obesidad tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, y accidente cerebrovascular⁴³. La obesidad también está asociada con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como DMT2, dislipidemia y resistencia a la insulina. Indudablemente, la pérdida de peso tiene un impacto positivo en muchos de estos factores y a su vez, reduce el riesgo de ECV. Sin embargo, esta relación a largo plazo aún no está completamente dilucidada.

Debido a problemas de seguridad e incremento del riesgo cardiovascular con algunos medicamentos en el pasado que obligaron al retiro del mercado, actualmente se ha enfatizado en la necesidad de estudios exhaustivos antes de la aprobación de nuevos fármacos.

En el ensayo clínico SELECT (*Semaglutide Effects on Car-*

diovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity) 17.500 pacientes con ECV y sobrepeso/obesidad sin diabetes fueron aleatorizados 1:1 a semaglutide 2,4 mg semanalmente o placebo, agregado a tratamiento estándar⁴⁴. Si bien los resultados no han sido publicados, un comunicado de prensa del patrocinador informó una reducción significativa de 20% de los eventos de valoración primario que incluía muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal⁴⁵.

El programa de desarrollo clínico STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with obesity*) se centra en la evaluación de la eficacia y seguridad de semaglutide 2,4 mg una vez por semana para el tratamiento de la obesidad en distintas poblaciones⁴⁶. El programa de fase 3 consta de 4 ensayos e incluyó aproximadamente a 4.500 adultos con exceso de peso, en quienes se evaluó el efecto de semaglutide sobre la reducción de peso, así como la seguridad a largo plazo^{47,48}.

El programa STEP 5, con una duración de 2 años, observó que el descenso de peso obtenido hasta la semana 68 se mantuvo constante a lo largo del estudio, sugiriendo la efectividad de semaglutide en mantener la pérdida de peso a largo plazo.

El estudio STEP 6 se realizó en pacientes de Japón y Corea del Sur. Se observaron reducciones significativas en el peso corporal en quienes recibieron semaglutide 2,4 o 1,7 mg/semana en comparación con placebo (13,2% y 9,6% vs. 2,1%, respectivamente). Además, se produjo una disminución significativa de la grasa visceral abdominal medida por tomografía computada, y una reducción en el nivel de hemoglobina glicosilada en personas con DMT2, tratadas con semaglutide³¹.

El ensayo STEP 8 comparó durante 68 semanas semaglutide con liraglutide en personas sin DMT2. Si bien ambos medicamentos tuvieron un impacto significativo en la reducción de peso, semaglutide fue más efectivo⁴⁹.

Finalmente, cabe mencionar el ensayo STEP TEENS que incluyó adolescentes de 12 a 18 años con obesidad, con o sin diabetes mellitus, demostró resultados positivos en términos de reducción de peso, lo que sugiere que semaglutide puede ser una opción efectiva también en esta población.

En resumen, el programa STEP incluye una serie de estudios clínicos que mostraron que semaglutide es efectivo en la reducción significativa de peso, con otros beneficios metabólicos, y es seguro, en un amplio espectro de individuos con obesidad, incluyendo sujetos con DMT2 y adolescentes. Adicionalmente, el descenso de peso obtenido se mantuvo a lo largo del tiempo en los pacientes que recibieron el tratamiento⁵¹. Los beneficios clínicos más allá del peso se comienzan a observar a medida que progresa el tratamiento, especialmente en mejoría de la presión arterial y los niveles de glucemia, observándose que 75% de las personas que tienen prediabetes normalizaron la glucemia^{52,53}

(Tabla 2).

TABLA 2.

Agonistas del receptor de GLP1 aprobados en Argentina para el tratamiento de la obesidad

Droga	Características farmacológicas
Liraglutide	Dosis de 3 mg Aplicación subcutánea Diaria (vida media de 13 hs)
Semaglutide	Dosis de 2,4 mg Aplicación subcutánea Semanal (vida media de 5 días). †

†Aprobado recientemente y todavía no comercializada.

Ampliando el abanico de escenarios de intervención, se publicó recientemente el estudio STEP-HFpEF que evaluó la eficacia clínica de Semaglutide 2,4 mg semanal en sujetos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (FE) preservada (FE > del 45 %), y un índice de masa corporal superior a 30 kg/m².

En dicho estudio, comparado contra placebo, el uso de semaglutide 2,4 mg/semana se asoció a una mejoría sintomática y de limitaciones físicas relacionados con la insuficiencia cardíaca. Para valorar esos puntos se utilizó el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS), observándose una diferencia estimada de 7,8 puntos (p<0.001) a favor del grupo de pacientes que recibieron semaglutide. Por otro lado, también se observó un mayor grado de pérdida de peso que el placebo a las 52 semanas. Además, en el grupo semaglutide se evidenció un aumento en la distancia de caminata de 6 minutos y una reducción en los niveles de PCR y de NT-proBNP⁵³.

CIRUGÍA BARIÁTRICA: INDICACIONES E IMPACTO A NIVEL METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR

La cirugía bariátrica y metabólica ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro en pacientes con obesidad, con una mortalidad perioperatoria que varía entre 0,2 y 2%⁵⁴.

Mientras que la cirugía bariátrica está orientada a personas que padecen obesidad severa o mórbida, el objetivo de la cirugía metabólica consiste en mejorar o remitir el control la DMT2 y otras condiciones metabólicas asociadas. Es a partir de esto que las indicaciones de ambos procedimientos presentan ciertas diferencias. (Tabla 3)

En los que respecta al impacto ponderal de esta técnica, un estudio con seguimiento a 12 años puso en evidencia una media de reducción de peso de un 26%, mientras que otro evidenció que a los 10 años el 65% de los pacientes en quienes se realizó un bypass gástrico había alcanzado una reducción de peso mayor al 20%^{57,58}. Las cirugías bariátricas y metabólicas también han demostrado mejoría y remisión de otros factores de riesgo cardiovasculares, como HTA, dislipemia y diabetes^{59,60,61}.

Por último, los beneficios ponderales y metabólicos se traducen en una reducción de mortalidad y del riesgo de

TABLA 3.

Indicaciones de cirugía bariátrica y metabólica^{55,56}

Droga	Características farmacológicas
Sociedad Americana de Cirugía Metabólica y Bariátrica (ASMBS), Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad y Trastornos Metabólicos (IFSO) ⁵⁷	La cirugía bariátrica y la cirugía metabólica están recomendadas en personas con IMC ≥ 35 kg/m ² , independientemente de la presencia, ausencia o severidad de las comorbilidades
	La cirugía metabólica debería ser considerada en personas con enfermedad metabólica y un IMC entre 30-34,9 kg/m ²
Consenso Intersocietario Argentino de Cirugía Bariátrica y Metabólica ⁵⁸	Cirugía bariátrica en ausencia de comorbilidades: IMC 40 kg/m ²
	Cirugía bariátrica en presencia de comorbilidades que puedan mejorar luego del procedimiento: IMC 35 kg/m ²
	Cirugía metabólica: IMC 35 kg/m ²

eventos cardiovasculares mayores. Un estudio que incluyó 189.770 pacientes con obesidad, seguidos por cuatro años, de los cuales la mitad se sometió a algún tipo de cirugía bariátrica, evidenció, una reducción de mortalidad del 37%, del riesgo de infarto agudo de miocardio del 31%, de accidente cerebrovascular del 29%, así como menor desarrollo de insuficiencia cardíaca⁶².

PRESENTE Y FUTURAS DIRECCIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD EN EL ESPECTRO DE LAS INCRETINAS

Una variedad de agonistas química y estructuralmente refinados del receptor GLP1 han revolucionado el tratamiento de la obesidad comenzando una nueva era. Hasta ahora la mejoría continua en el perfil farmacocinético, partiendo de una hormona nativa que dura 2,5 minutos, ha desarrollado moléculas que pueden administrarse cada 24 hs y hasta una vez por semana

Se espera contar en un futuro cercano en la Argentina con medicamentos de esta familia por vía oral como semaglutida, y un análogo del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) que funciona como agonista dual a nivel del péptido similar al glucagón tipo 1: tirzepatida.

La formulación oral de semaglutide requiere dosis más altas por la menor biodisponibilidad comparada con la subcutánea. En adultos con sobrepeso u obesidad, sin DMT2, 50 mg de semaglutide produjo disminución ponderal clínicamente significativa⁶³.

A largo plazo, el abordaje puede seguir una línea similar a la hipertensión arterial combinando el efecto sobre receptores de múltiples péptidos intestinales que potencian lo logrado sobre GLP1 o asociado a otra droga, con un mecanismo de acción complementario en el tratamiento de la obesidad, la protección orgánica y disminución de la mortalidad cardiovascular.

En éste grupo, emerge tirzepatida, un medicamento de acción dual que ha transformado el enfoque del tratamiento

para la obesidad y la DMT2, en conjunto con una adecuada dieta y ejercicio. Este medicamento combina un péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) con la activación del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Hasta la fecha, los resultados de los programas SURPASS y SURMOUNT, cuyos hallazgos ya divulgados, han demostrado la eficacia sobresaliente de tirzepatida en el control de la hemoglobina glicosilada y la reducción de peso en diversos grupos de población, tanto con DMT2 como sin ella⁶⁴.

El estudio SURMOUNT-1, una investigación de fase 3, involucró a adultos con un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m² o más, o un IMC de más de 27 kg/m² con al menos una complicación relacionada con la obesidad, excluyendo la diabetes. A estos participantes se les asignó recibir tirzepatida subcutánea semanalmente en dosis de 5, 10 o 15 mg, o un placebo, durante un periodo de 72 semanas. Al inicio del estudio, el peso corporal promedio era de 104.8 kg, el IMC promedio era de 38.0 kg/m² y el 94.5% de los participantes tenían un IMC de 30 kg/m² o más. Los resultados indicaron que al final de las 72 semanas, el cambio promedio en el peso corporal fue de -15.0% con 5 mg de tirzepatida, -19.5% con 10 mg y -20.9% con 15 mg, en contraste con el cambio del -3.1% en el grupo de placebo ($p < 0.001$). Asimismo, el 85%, 89% y 91% de los participantes tratados con 5 mg, 10 mg y 15 mg de tirzepatida, respectivamente, experimentaron una reducción de peso de al menos el 5%, en comparación con solo el 35% en el grupo de placebo. Interesantemente, se logró una reducción sustancial del peso corporal del 20% o más en el 50% y el 57% de los participantes en los grupos de 10 y 15 mg de tirzepatida, respectivamente. Además, se observaron mejoras en parámetros metabólicos, como la circunferencia de la cintura, la presión sistólica y diastólica, los niveles de insulina en ayunas y los niveles de lípidos.

En la semana 72, la mayoría (95%) de los participantes que inicialmente tenían prediabetes y recibieron tirzepatida habían vuelto a la normoglucemia, en comparación con el

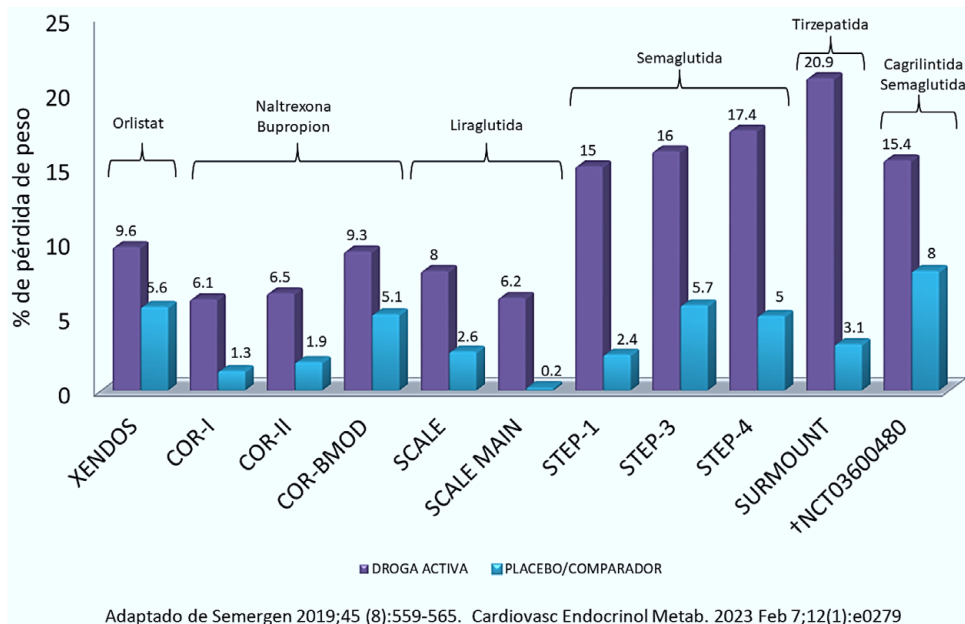


FIGURA 3.

Proporción de porcentajes de pérdida de peso lograda aproximadamente a un año con medicamentos contra la obesidad vs placebo o comparador activo.

Los datos de los ensayos STEP se informaron hace aproximadamente 1,3 años. Los datos de tirzepatida se informaron a las 72 semanas. †Datos informados a las 20 semanas; la cohorte de comparación emparejada recibió placebo más semaglutida 2,4 mg

62% de los participantes en el grupo de placebo. Por otra parte, tirzepatida ha demostrado tener efectos secundarios aceptables y ser bien tolerada, con un bajo riesgo de hipoglucemia⁶⁵.

En los ensayos clínicos de fase 3 (SURPASS 1-5), tirzepatida subcutánea semanalmente (en dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg), ya sea como monoterapia o en combinación con otros tratamientos, ha demostrado una mejora significativa en el control glucémico en personas con DMT2. Además, estos estudios han evidenciado una disminución en el peso corporal, que varía de -6.2 a -12.9 kg, y otros beneficios cardiovasculares, incluyendo cambios en el perfil lipídico, reducción de la presión arterial y disminución de la adiposidad visceral⁶⁶.

Por la heterogeneidad y fisiopatología compleja de la obesidad, parece lógico apuntar a la respuesta terapéutica desde múltiples mecanismos de acción. Cagrilintida es un análogo de amilina de acción prolongada que tiene efecto sinérgico con semaglutida. Se libera junto a la insulina desde las células beta del páncreas e induce saciedad a nivel cerebral. En personas con sobrepeso u obesidad, la inyección subcutánea semanal de 0,3 a 4,5 mg de cagrilintida redujo de 6,4 a 11,5 kilos comparado con 3,3 kg en la rama placebo, y en combinación con 2,4 mg de semaglutida logró una reducción del 15,4% de peso en 20 semanas kg/m^2 ^{67,68}. (Figura 3)

Se encuentran en investigación agonistas triples. Recientemente fue publicado un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El estudio evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad de retatrutide, (agonista de los receptores del péptido insulínotropo dependiente de glucosa -GIP-, el péptido similar al glucagón 1 -GLP-1- y el glucagón -GCG-) en personas con obesidad o sobrepeso

sin DMT2. Los resultados mostraron que retatrutide redujo el peso corporal en un promedio del 17,5% en comparación con el 1,3% del placebo, y esta reducción se mantuvo durante 48 semanas, alcanzando una reducción media del peso corporal de hasta el 24,2%. También mejoró las medidas cardiometabólicas, como la presión arterial y los niveles de lípidos y glucosa. El perfil de seguridad fue similar a otras terapias basadas en incretinas. En resumen, retatrutide parece ser una opción efectiva para tratar la obesidad en estas personas⁶⁹.

También, se encuentra en desarrollo el programa de investigación del orforglipton, agonista del receptor GLP1 de una sola toma diaria vía oral, no peptídico y probablemente mucho más económico, con un perfil de seguridad similar a otros integrantes de este grupo. En un estudio de fase 2 controlado con placebo, en obesidad o sobrepeso, con comorbilidades y sin diabetes, logró un descenso de 9,4 a 14,7% comparado con 2,3% en el placebo⁷⁰.

En este continuo avance en la búsqueda de medicamentos efectivos para obesidad, con beneficios en la práctica clínica, es importante remarcar que la intervención en las condiciones de vida, estimulando dieta y ejercicio, sigue siendo el cimiento fundamental de la intervención para combatirla.

CONCLUSIÓN

La creciente evidencia sugiere que en los años venideros se experimentará un período en el que las novedosas terapias farmacológicas para la obesidad transformarán la manera de abordar esta condición. Estas innovaciones no solo cambiarán la forma en que se trata la obesidad, sino que también, a través de la mejora en el control del peso corporal, impactarán en la gestión de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Pollack A. The New York Times. A.M.A. Recognizes obesity as a disease. 2013. Disponible en <http://www.nytimes.com/2013/06/19/business/ama-recognizes-obesity-as-a-disease.html> Acceso 3 de Octubre de 2023
- World Obesity Atlas 2022. World Obesity Federation. London: 2022. Disponible en https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf Acceso 23 de Agosto de 2023.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377: 1085 - 1095.
- Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e183788.
- Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Health* 2018; 3: e490 - e497.
- Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, et al. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27: 7 - 9.
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13 - 27.
- Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 711 - 722.
- Ward ZJ, Willett WC, Hu FB, et al. Excess mortality associated with elevated body weight in the USA by state and demographic subgroup: A modeling study. *EClinicalMedicine* 2022; 48: 101429.
- Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1857 - 1865.
- Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia* 2021; 64: 1963 - 1972.
- Organización Mundial de la Salud. Seguimiento de la declaración política de la tercera reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles. Disponible en https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_10Add6-sp.pdf Acceso 3 de Octubre de 2023.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) – Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. República Argentina. 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Octubre 2019. Resultados definitivos. Octubre de 2019. Disponible en https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf Acceso 3 de Octubre de 2023.
- 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Factores de expansión, estimación y cálculo de los errores de muestreo. Nota técnica N°2. Octubre de 2019. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/menusuperior/enfr/nota_tecnica_enfr_2018.pdf Acceso 3 de Octubre de 2023.
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Acceso 3 de Octubre de 2023.
- Halford JCG, Bereket A, Bin-Abbas B, et al. Misalignment among adolescents living with obesity, caregivers, and healthcare professionals: ACTION Teens global survey study. *Pediatric Obesity*. 2022; 17: e12957.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129 (SUPPL. 1): 102 - 138.
- Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE) Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2016; 22 (Suppl 3): 1 - 203.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 342 - 362.
- Saxon DR, Iwamoto SJ, Mettenbrink CJ, et al. Antiobesity Medication Use in 2.2 Million Adults Across Eight Large Health Care Organizations: 2009-2015 Obesity 2019; 27: 1975 - 1981.
- Katz M, Cappelletti A, Papalia LV, et al. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Actualización en Nutrición Vol. 20 N° 2 Abril-Junio de 2019: 51 - 62.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311: 74 - 86.
- Angelidi AM, Belanger MJ, Kokkinos A, et al. Novel noninvasive approaches to the treatment of obesity: from pharmacotherapy to gene therapy. *Endocr Rev* 2022; 43: 507 - 557.
- Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014; 84: 1 - 11.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4022 - 4029.
- Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, et al. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol* 1996; 271: E458 - E464.
- Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes—Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches *Biology* 2020; 9: 473.
- Di Marzo V, Ligresti A, Cristino L. The endocannabinoid system as a link between homeostatic and hedonic pathways involved in energy balance regulation. *Int J Obesity (Lond)* 2009; 33 (Suppl 2): S18 - S24.
- Rubio Herrera MA. Nuevas aproximaciones farmacológicas al tratamiento de la obesidad. *Nutr Clin Med* 2022; XVI: 179 - 194.
- Patti AM, Rizvi AA, Giglio RV, et al. Impact of Glucose-Lowering Medications on Cardiovascular and Metabolic Risk in Type 2 Diabetes. *J Clin Med* 2020; 9: 912.
- Garvey W, Batterham R, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28: 2083 - 2091
- Ard J, Fitch A, Fruh S, et al. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther* 2021; 38: 2821 - 2839.
- Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud* 2014; 11: 202 - 2030.
- Kang YM, Jung CH. Cardiovascular Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Endocrinol Metab* 2016; 31: 258 - 274.
- Blüher M, Aras M, Aronne LJ, et al. New insights into the treatment of obesity Diabetes *Obes Metab* 2023; 25: 2058 - 2072.
- Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (Suppl 3): 26 - 34.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al; NN8022-1923 Investigators. 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.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11 - 22.
- Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389: 1399 - 1409.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 687 - 699. Erratum en: *JAMA* 2016; 315: 90.
- Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 529 - 536.

42. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0mg 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.
43. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis." *BMC Public Health* **2009**; 9: 88.
44. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* **2021**; 384: 989 - 1002.
45. Novo Nordisk Company announcement. Novo Nordisk A/S: Semaglutide 2.4 mg reduces the risk of major adverse cardiovascular events by 20% in adults with overweight or obesity in the SELECT trial. Disponible en <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=166301> Acceso 3 de Octubre de **2023**.
46. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **2021**; 397: 971 - 984.
47. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2021**; 325: 1403 - 1413.
48. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2021**; 325: 1414 - 1425.
49. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2022**; 327: 138 - 150.
50. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* **2020**; 229: 61 - 69.
51. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity* **2020**; 28: 1050 - 1061.
52. Data on File at Novo Nordisk, Plainsboro, NJ. NN9536-4376 (STEP 4), July **2020**.
53. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity *N Engl J Med* **2023**; doi:10.1056/NEJMoa2306963
54. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, et al. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA* **2020**; 324: 879 - 887.
55. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg* **2023**; 33: 3 - 14.
56. Harraca D, Grigaites D, Martínez Duartez P, et al. Consenso Argentino Intersociedades de Cirugía Bariátrica y Metabólica. *Revista Argentina De Cirugía* **2021**; 113 (SUPLEMENTO 1): 1 -70.
57. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* **2017**; 377: 1143 - 1155.
58. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LM, et al. Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: 2- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Diabetes Care* **2016**; 39: 625 - 631.
59. Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* **2014**; 48: 674 - 682.
60. Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, et al. Changes in Lipid Profile of Obese Patients Following Contemporary Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Am J Med* **2016**; 129: 952 - 959.
61. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of Metabolic Surgery with Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA* **2019**; 322: 1271 - 1282.
62. Mentias A, Aminian A, Youssef D, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes after Bariatric Surgery in the Medicare Population. *J Am Coll Cardiol* **2022**; 79: 1429 - 1437.
63. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **2023**; S0140-6736(23)01185-6
64. Krauss Z, Hintz A, Fisk R. Tirzepatide: Clinical review of the "twincretin" injectable. *Am J Health Syst Pharm* **2023**; 80: 879 - 888.
65. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* **2022**; 387: 205 - 216.
66. Dutta P, Kumar Y, Babu AT, et al. Tirzepatide: A Promising Drug for Type 2 Diabetes and Beyond. *Cureus* **2023**; 15: e38379.
67. Lau DC, Erichsen L, Francisco AM, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet* **2021**; 398: 2160 - 2172.
68. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* **2011**; 397: 1736 - 1748.
69. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* **2023**; 389: 514 - 526.
70. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med* **2023**; doi: 10.1056/NEJMoa2302392.