

Farmacoterapia de la obesidad: revisión de revisiones sistemáticas

Pharmacotherapy of obesity: an umbrella review

Lic. Ganduglia Mercedes , Lic. Acosta Seró Ommi , Lic. Minotti Lucila , Lic. Maseras Milagros ,
Mgtr. Kañera Anabela , Lic. Salamón Débora .

Grupo de Estudio de Obesidad de la Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas (AADYND).
Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: los cambios de estilo de vida son los pilares fundamentales del tratamiento de la obesidad. Estos anteceden y acompañan al tratamiento farmacológico cuando correspondiera su indicación.

Objetivos: describir la evidencia disponible a través de revisiones sistemáticas (RS) sobre la eficacia y seguridad de los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad en adultos en Argentina.

Materiales y método: se realizaron búsquedas en cinco bases de datos electrónicas, en idioma español, inglés y portugués, donde se seleccionaron RS con o sin metaanálisis, publicadas entre enero 2015 y marzo 2021. La calidad de la evidencia se analizó con la herramienta AMSTAR 2.

Resultados: se identificaron 183 RS potencialmente relevantes, incluyendo finalmente a 7 (6 con metaanálisis). A los 12 meses de tratamiento, se observó un rango de pérdida de peso adicional por el uso de medicación vs. placebo: con orlistat de 2,12 a 3,07 kg a una dosis de 360 mg/día; con liraglutida de 5,15 a 5,8 kg a una dosis de 3 mg; y con naltrexona-bupropión de 2,53 a 4,95 kg a una dosis de 32/360 mg o 16/180 mg. Entre los efectos adversos (EA) predominaron los gastrointestinales (GI) en todos los fármacos.

Conclusión: los fármacos fueron superiores al placebo en relación a la pérdida de peso, a los 12 meses de intervención, sin embargo es necesario evaluar el costo beneficio de su uso y los resultados a largo plazo. Su implementación en el marco de tratamientos multicomponente e intervenciones intensivas de cambios en el estilo de vida, considerando el fenotipo de conducta alimentaria, entre otros factores influyentes, permitiría optimizar los resultados.

Palabras clave: obesidad, fármacos antiobesidad, descenso de peso, eventos adversos, revisión sistemática

Abstract

Introduction: lifestyle changes are the cornerstones of obesity treatment. These precede and go along with pharmacological treatment when indicated.

Objectives: to describe the evidence available through systematic reviews (SR) on the efficacy and safety of drugs approved for the treatment of obesity in adults in Argentina.

Materials and methods: searches were carried out in five electronic databases, in Spanish, English and Portuguese, in which SRs with or without meta-analysis were selected, published between January 2015 and March 2021. The quality of the evidence was analyzed through AMSTAR2 tool.

Results: 183 potentially relevant SRs were identified, finally including 7 (6 with meta-analysis). At 12 months of treatment, a range of additional weight loss from medication use vs. placebo: with orlistat from 2.12 to 3.07 kg at a dose of 360 mg/day; with liraglutide from 5.15 to 5.8 kg at a dose of 3 mg; and with naltrexone-bupropion from 2.53 to 4.95 kg at a dose of 32/360 mg or 16/180 mg. Gastrointestinal (GI) symptoms predominated among adverse effects (AEs) in all drugs.

Conclusion: drugs were superior to placebo in relation to weight loss, at 12 months of intervention; however, it is necessary to evaluate the cost benefit of their use and long-term results. Its application in the framework of multicomponent treatments and intensive lifestyle change interventions, considering the eating behavior phenotype, among other influencing factors, would allow optimization of results.

Key words: obesity, anti-obesity drugs, weight loss, adverse events, systematic review



AADYND

DIAETA es propiedad de la Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas y mantiene la propiedad intelectual.

ISSN 0328-1310
ISSN 1852-7337 (En línea)

Contacto:

Mercedes Ganduglia,
mgcnutricion@gmail.com

Recibido: 07/06/2022. Envío de revisiones al autor: 28/10/2022. Aceptado en su versión corregida: 13/11/2022

Declaración de conflicto de intereses:

declaramos que las Lics. Mercedes Ganduglia y Lucila Minotti han recibido honorarios por disertaciones para el laboratorio Novo Nordisk.

Fuente de financiamiento:

las autoras declaran no haber recibido financiamiento alguno para la elaboración ni publicación del documento.

Este es un artículo open access licenciado por Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Licencia Pública Internacional — CC BY-NC-SA 4.0. Para conocer el alcance de esta licencia, visita <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/legalcode.es>



Indizada en LILACS, SciELO y EBSCO; catálogo del sistema LATINDEX. Incorporada al Núcleo Básico Revistas Científicas Argentinas, CONICET

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que altera la calidad de vida generando a nivel global un aumento de la morbimortalidad. Desde 1975, se ha casi triplicado en todo el mundo, siendo actualmente uno de los principales problemas de salud pública (1). La prevalencia de exceso de peso y obesidad en nuestro país, según los resultados de la 4^o edición de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, es de 61,6% y 25,3%, respectivamente. Evidenciándose una tendencia en aumento en comparación a las 3 ediciones previas (2). Múltiples paneles de expertos recomiendan que la base del tratamiento para las personas con obesidad es el abordaje integral de cambios en el estilo de vida, con el fin de inducir una pérdida mayor o igual al 5% del peso corporal, sumando el beneficio asociado sobre los factores de riesgo cardiometabólico (3-5).

El cambio de estilo de vida con métodos cognitivos conductuales y cambios en la alimentación sumados a la actividad física son los pilares del tratamiento de la obesidad, los cuales anteceden y acompañan al tratamiento farmacológico cuando correspondiera su indicación. Este último debe considerarse como parte de una estrategia integral del manejo de la enfermedad, permitiendo mantener la adherencia al tratamiento así como a prevenir y mejorar las comorbilidades relacionadas con la obesidad y la calidad de vida (6-10).

Según las Guías de práctica clínica canadienses para el tratamiento de la obesidad en adultos del año 2020, la farmacoterapia se puede utilizar (8):

- En personas con un Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o un IMC ≥ 27 kg/m² con comorbilidades, junto con terapia médico nutricional, actividad física e intervenciones psicológicas (liraglutida 3 mg, combinación de naltrexona-bupropión, orlistat).
- Para mantener la pérdida de peso que se ha logrado mediante cambios en el estilo de vida y para prevenir la recuperación de peso (liraglutida 3 mg u orlistat).

- En personas con diabetes tipo 2 y un IMC ≥ 27 kg/m² junto con cambios en el estilo de vida para perder peso y mejorar el control glucémico: liraglutida 3 mg, combinación de naltrexona-bupropión, orlistat.
- En personas con prediabetes y sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 27 kg/m²) para retrasar o prevenir la diabetes tipo 2 junto con cambios en el estilo de vida (liraglutida 3 mg; orlistat).

No se recomienda el uso de medicamentos recetados o de venta libre que no sean los aprobados para el control de peso.

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, en al menos el 35% de las personas que reciban este fármaco, presente como resultado una pérdida del 5% del peso corporal total y ésta debe ser aproximadamente el doble en comparación con aquellos que reciben placebo (11). La eficacia de la farmacoterapia debe evaluarse después de los primeros 3 meses y periódicamente, al menos cada 3 meses. Se considera una pérdida de peso satisfactoria si esta es del 5% o más en personas con diabetes o del 3% o más, en personas sin diabetes. En el caso de no lograr dichos objetivos, la farmacoterapia debe ser suspendida (6,8,9).

Hasta la actualidad las únicas drogas de uso específico a largo plazo para el tratamiento de la obesidad, autorizadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina (ANMAT) son: orlistat, naltrexona-bupropión y liraglutida; mientras que mazindol y fentermina son autorizadas para su uso, únicamente a corto plazo. Dichos fármacos también se encuentran autorizados para adultos, por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA). El mecanismo de acción, la administración, indicación, las contraindicaciones y los efectos adversos (EA) de los fármacos, según los organismos mencionados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Mecanismo de acción, administración, indicación, contraindicaciones y efectos adversos de fármacos antiobesidad.

Fármaco/ Mecanismo de acción	Administración/ presentación	Indicación (dosis máxima)	Contraindicación	EA frecuentes	Interacciones
Liraglutida GLP-1. Efecto a nivel central y periférico, aumentando la saciedad y saciación. Reduce el consumo prospectivo de alimentos. Actúa sobre el control glucémico.	Inyectable (requiere titulación) Subcutánea	3 mg/día (inicio: 0,6 mg/día y aumento semanal de 0,6 mg hasta dosis máxima en la semana 4)	Antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroides, síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, embarazo y lactancia.	Náuseas, vómitos, diarrea, constipación, hipoglucemia (especialmente en personas con DM2 en tratamiento con secretagogos como sulfonilureas), insomnio, mareo, disgeusia, sequedad de boca, dispepsia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, flatulencias, eructos, distensión abdominal.	No se observó retraso en la absorción de otros fármacos de manera clínicamente significativa, a pesar del retraso del vaciamiento gástrico.
Naltrexona-bupropión Naltrexona: Antagonista de los receptores opioides Bupropión: inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina a nivel cerebral. Interviene en el centro regulador del apetito y el sistema de recompensa.	Oral (comprimidos de 8 mg naltrexona/ 90 mg bupropión)	32 mg/ 360 mg naltrexona/ bupropión. (inicio: 1 comprimido/ día en semana 1 y aumento semanal hasta dosis máxima de 4 comprimidos en la semana 4).	HTA no controlada, trastornos convulsivos, anorexia nerviosa o bulimia, interrupción brusca del alcohol, uso concomitante de: benzodiazepinas, barbitúricos, fármacos antiepilépticos, IMAO, otros productos que contengan bupropión, uso crónico de opioides, embarazo y lactancia.	Náuseas, constipación, vómitos, sensación de mareo y boca seca. Aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca. Puede precipitar un episodio maníaco, no está aprobado para su uso en tratamiento de la depresión bipolar.	Con fármacos IMAO, antidepresivos, (p. ej., ISRS y muchos tricíclicos), antipsicóticos (haloperidol, risperidona y tioridazina), betabloqueantes (metoprolol) y antiarrítmicos tipo 1C (propafenona y flecainida). Digoxina. Ticlopidina o clopidogrel. Ritonavir, lopinavir, efavirenz, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Medicamentos que reducen el umbral convulsivo y fármacos dopaminérgicos (levodopa y amantadina).
Orlistat Inhibidor de la lipasa pancreática. Disminuye un 30% la absorción de grasas a nivel intestinal.	Cápsulas orales (60 o 120 mg)	120 mg oralmente tres veces al día antes de las comidas.	Síndrome de malabsorción crónica, colestasis, embarazo y lactancia.	Diarrea, escurrimiento de grasa rectal, esteatorrea, incontinencia fecal. Malabsorción de vitaminas liposolubles (D, E, K y beta caroteno).	Con levotiroxina (administrar con 4 horas de diferencia), ciclosporina (administrar con 2 horas de diferencia), anticonceptivos orales (usar método adicional en caso de diarrea grave).

 Fuente: elaboración propia con datos recuperados de <https://www.fda.gov/drugs> y <https://www.ema.europa.eu/en>

EA: efecto adverso; GLP-1: Análogo del Péptido Similar al Glucagón Tipo 1; mg: miligramo; HTA: hipertensión arterial; IMAO: inhibidor de la monoaminooxidasa; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina.

El objetivo de la presente revisión fue describir la evidencia actualizada y disponible a través de revisiones sistemáticas (RS) sobre la eficacia y seguridad de los fármacos aprobados en Argentina para el tratamiento a mediano y largo plazo de la obesidad en adultos.

Materiales y método

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: *Pubmed*, *Cochrane library*, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) de la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), centro especializado de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/OMS, LILACS y Epistemonikos. La búsqueda se limitó a los idiomas español, inglés y portugués. Se crearon diferentes estrategias utilizando operadores booleanos y filtros. Los términos utilizados para la búsqueda se aplicaron al título y al resumen para aumentar la probabilidad de que la temática sea relevante en la publicación y se utilizaron las siguientes palabras clave: “obesity”; “obese”; “pharmacotherapy”; “pharmacological therapy”; “obesity medications”; “anti-obesity drugs”; “weight loss medications”; “weight loss”; “adverse effects”; “efficacy”; “effectiveness”; “security”; “orlistat”; “naltrexone plus bupropion”; “liraglutide”; “systematic review”; “umbrella review”.

Con respecto a los criterios de elegibilidad, se seleccionaron revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis, publicadas entre enero de 2015 y marzo de 2021, que hayan incluido ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCAs), de fase 3 o 4, en los cuales se hayan comparado los fármacos orlistat, liraglutida o naltrexona más bupropión con un grupo control al cual se le haya administrado un placebo. Con respecto al tipo de resultado, se incluyeron revisiones que hayan evaluado la eficacia del fármaco a través de la pérdida de peso a los 12 meses de intervención, expresada en kilogramos o porcentaje de pérdida de peso y/o proporción de personas con pérdidas del 5 y el 10% del peso inicial.

Por otro lado, que hayan evaluado la seguridad a través del reporte del tipo y/o la prevalencia de los EA de los fármacos. Con respecto al tipo de participantes, debían ser adultos de ambos sexos biológicos, con diagnóstico de obesidad (definida como la presencia de IMC ≥ 30 kg/m²), con o sin comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial y dislipidemias. Se excluyeron revisiones con participantes pertenecientes a subpoblaciones específicas como personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trasplante de órganos, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y cáncer (12).

Adicionalmente a los indicadores utilizados en cada RS para expresar la pérdida de peso, se resumió dicha información a través del reporte de un rango del promedio de kilogramos (kg) adicionales de peso perdido en el grupo intervenido con el fármaco, en comparación con el grupo control. Dicho rango se construyó en base al valor mínimo y máximo de pérdida de peso reportada dentro de cada grupo de RS correspondientes al mismo fármaco. Los valores específicos de cada RS se reportaron posteriormente en las tablas correspondientes.

En relación a los métodos de selección de las revisiones, tres autoras realizaron una selección de los títulos y *abstracts* de manera independiente, para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión. Los textos completos fueron revisados por dos autoras por cada artículo, con el objetivo de confirmar la inclusión en la revisión. En el caso de desacuerdos, una tercera autora colaboró con la decisión final.

Los datos fueron extraídos a través de un formulario electrónico estandarizado basado en los ítems de la lista de verificación de la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para la publicación de RS (13).

La evaluación de la calidad de las RS, se realizó a través de la herramienta de evaluación crítica de RS de estudios de intervenciones de salud, AMSTAR 2, la cual consiste en 16 dominios

a través de los cuales se clasifican a las revisiones según cuatro niveles de confianza: alta, media, baja y críticamente baja (14).

Resultados

Se identificaron 183 RS potencialmente relevantes, de las cuales 7 fueron incluidas en la presente revisión, 6 de ellas con metaanálisis. El resto, quedó excluido por no cumplir con los criterios de elegibilidad o por estar duplicadas.

Según la herramienta AMSTAR 2, ninguna de las RS incluidas presentó un nivel de confianza alta y 2 RS presentaron una calidad media (Tabla 2). Entre los principales dominios críticos no cumplidos de la herramienta, se identificó la ausencia de un protocolo publicado, previo a la revisión y la ausencia de la lista de estudios excluidos con su correspondiente justificación.

Las revisiones incluyeron un rango de 5 a 35 ECCAs, realizados entre 1990 y 2019, principalmente en Estados Unidos y Europa (15-20). En 2 RS se incluyeron estudios realizados en Brasil

Tabla 2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas.

Autor, Año (ref)	Nº de estudios	Año publicación de los estudios	Países o continentes	Participantes	AMSTAR 2	Conflictos de interés (COI) y financiación (F)
Aldehail NM, 2015 (15)	12	1990 - 2013	Europa, Asia, Estados Unidos, Brasil	>18 años, con SP u OB (IMC \geq 25 kg/m ²), con DM2	Baja	Se declara ausencia de ambos
Khera R, 2016 (18)	28	1998 - 2015	Europa, Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda	>18 años, con SP (IMC \geq 27 kg/m ²) u OB, con o sin comorbilidades asociadas al peso corporal	Baja	Se declara ausencia de ambos
Sahebkar A, 2017 (20)	33	1994 - 2010	Europa, Estados Unidos	>18 años, con SP u OB, con o sin DM, HTA, DLP, SM, IC, SOP	Baja	Se declara ausencia de ambos
Le Blanc ES, 2018 (17)	35	1991 - 2017	Estados Unidos, Canadá, Europa, Japón, Australia, Nueva Zelanda	>18 años, con SP (IMC \geq 25 kg/m ²) o entre 23 y 25 kg/m ² con HTA y/o GAA	Media	COI: se declara ausencia F: Agency for Healthcare Research and Quality
Singh AK, 2019 (19)	31	1998 - 2019	Europa, Estados Unidos	>18 años, con OB, con o sin DM	Críticamente baja	Se declara ausencia de ambos
Zhang P, 2019 (16)	5	2009 - 2018	Europa, Estados Unidos, Canadá, Brasil, México, Asia, África y Australia	>18 años, con OB, sin DM	Críticamente baja	Se declara ausencia de ambos
Onahpoya IJ, 2020 (21)	4	2016 - 2018	Estado Unidos	>18 años, con OB (hasta IMC 45 kg/m ²) o SP (IMC \geq 27 kg/m ²) con HTA y/o DLP controladas y/o DM2 sin tratamiento con fármacos inyectables o inhalados por más de 3 meses previos a la randomización	Media	COI: autores recibieron soporte de OMS, NIH, FDA, NIHR, y 1 autor es editor asociado del journal BMJ F: National Institute for Health Research School for Primary Care Research

Obesidad definida como la presencia de un IMC \geq 30 kg/m². ECCAs: ensayos clínicos controlados aleatorizados; MA: metaanálisis; SP: sobrepeso; OB: obesidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; SM: síndrome metabólico; IC: insuficiencia cardíaca; SOP: síndrome ovario poliquístico; GAA: glucemia alterada en ayunas; CI: conflictos de interés; F: financiación.

como único representante de América del Sur (15,16). La herramienta Cochrane fue utilizada para evaluar la calidad de la evidencia de los ECCAs en 6 de las 7 RS. La revisión restante utilizó criterios desarrollados por “The U.S. Preventive Services Task Force” (USPSTF) (17).

Para reportar la pérdida de peso, se utilizó mayoritariamente la diferencia de medias (DM) o delta (Δ) de la pérdida de peso expresada en kg, entre el grupo de intervención (fármaco) y el grupo control (placebo). Para reportar la cantidad de participantes que alcanzaron una pérdida de peso del 5% y del 10% o más, se utilizó el porcentaje (%) del total de participantes en cada grupo (intervención vs control) o el *odds ratio* (OR) entre dichos grupos.

Los EA se reportaron utilizando una amplia variedad de indicadores como el OR entre el grupo de intervención vs. el grupo control, porcentaje de EA en cada grupo, y el tipo de EA más y menos frecuentes. En una RS (18) se reportó para todos los fármacos únicamente el OR de abandono del estudio debido a EA, sin especificar cuáles eran. Otras dos RS no informaron datos sobre los EA para orlistat (15,17).

El sesgo de publicación fue informado por 3 RS (16,18,19) a través de la utilización del *funnel plots* con ajustes “*trim and fill*” y el test de Egger, sin hallar evidencia de sesgo. 1 RS (17) no lo analizó debido a inconsistencias en el reporte de los resultados y 2 RS (15,20) no lo reportaron (Tabla 3).

Pérdida de peso

En todos los casos se hallaron diferencias significativas a favor del fármaco en cuanto a la pérdida de peso a los 12 meses de seguimiento. Las revisiones informaron los siguientes rangos promedio de diferencias de medias, expresadas en kg perdidos adicionales (delta de pérdida de

peso) en el grupo de intervención en comparación con el grupo control:

- Orlistat vs placebo: entre 2,12 a 3,07 kg con una dosis de 360 mg/día (5 revisiones)
- Liraglutida vs placebo: entre 5,15 a 5,8 kg con una dosis de 3 mg (4 revisiones)
- Naltrexona-bupropión vs placebo: entre 2,53 a 4,95 kg con dosis de 32/360 mg o 16/180 mg. En este caso se halló una mayor variabilidad en los resultados y en la dosis utilizada (4 revisiones).

En la tabla 3 se puede visualizar con mayor detalle, el tamaño del efecto reportado en relación a la pérdida de peso, en cada RS incluida.

La heterogeneidad no fue reportada en 2 RS (18,20) y en 1 RS (17) no correspondió informarla ya que no se realizó un metaanálisis. En las 5 RS restantes, se observó principalmente una alta heterogeneidad (mayor al 50%) para todos los fármacos, excepto en 1 RS ante resultados sobre el orlistat (15) y en 1 RS con resultados sobre naltrexona-bupropión (19).

En relación con la cantidad de pacientes que alcanzaron una pérdida del 5 o 10% a los 12 meses de seguimiento, como indicador de relevancia clínica, se reportaron a través del OR o riesgo relativo (RR) del grupo de intervención respecto al grupo control y/o el porcentaje de pacientes que alcanzaron dichos resultados. Estos fueron diferentes según el fármaco como se detalla a continuación.

Pérdida del 5% del peso

El grupo intervenido con orlistat (2 de 5 revisiones), presentó entre 1,3 a 3 veces más probabilidad de alcanzar este porcentaje de pérdida de peso comparados con el grupo placebo y del 35 al 70% de los pacientes presentaron este resultado. En pacientes intervenidos con naltrexona-bupropión (4 de 4 revisiones), esa probabilidad fue algo mayor (entre 1,5 a 4 veces) y entre el 35 y el 70% de los participantes de este grupo. Por último,

ante la administración de liraglutida (4 de 4 revisiones), se observó la mayor probabilidad (desde casi 3 a 5,5 veces más) respecto al grupo placebo y el resultado se observó en el 50 al 80% de los pacientes intervenidos con el fármaco (Tabla 3).

Pérdida del 10% del peso

En el grupo con orlistat (2 de 5 revisiones), la probabilidad de una pérdida del 10%, fue entre 1,2 a 2,9 veces más comparado con el grupo

Tabla 3. Resultados de las revisiones sistemáticas incluidas en relación a la pérdida de peso según fármaco comparado con placebo.

Autor,año (ref)	Dosis Intervención	Tamaño del efecto: delta (Δ) de pérdida de peso (IC95%) N de participantes N de estudios	Heterogeneidad (I ²)	Pacientes con $\geq 5\%$ de pérdida de peso	Pacientes con $\geq 10\%$ de pérdida de peso	p-valor de la diferencia de medias**
ORLISTAT						
Aldekhail NM, 2015 (15)	120 mg, 3 veces/día	$\Delta -2,64$ kg (-3,09 a -2,19 kg) Intervención: n=830, -4,76 kg (ES 0,43) y Control: n=827, -1,72 kg (ES 0,37) 4 estudios	0%	No se estimó	No se estimó	p<0,001
Khera R, 2016 (18)	120 mg, 3 veces/día	$\Delta -2,6$ kg (-3,06 a -2,16 kg) Intervención: n=3391 y Control: n=2777 14 estudios	No reporta***	OR 2,69 (IC95% 2,32-3,12). 45% (42 - 49%) intervención vs 23% (control)	OR 2,41 (IC95% 2,08 - 2,78) 20% (17 - 23%) intervención vs 9% (control)	No reporta
Sahebkar A, 2017 (20)	120 mg, 3 veces/día *180 mg/día (n=3), 90mg/día (n=2) y 30 mg/día (n=1)	$\Delta -2,12$ kg (-2,51 a -1,74) Intervención: n=5522 y Control: n=4210 33 estudios	No reporta	No se estimó	No se estimó	p<0,001
Le Blanc ES, 2018 (17)	120 mg, 3 veces/día	$\Delta -1$ kg mínimo a 3,8 kg máximo en promedio Intervención: n=1797; -3,3 mínimo a -8,8 kg máximo en promedio Control: n=1365; -1,3 mínimo a -7,6 kg máximo en promedio 7 estudios	No MA	RR: 1,3 a 2,3 promedio 35% a 73% (intervención) vs 21% a 49% (control)	RR:1,18 a 2,95 promedio 14,6% a 41% (intervención) vs 6% a 29% (control)	p<0,05
Singh AK, 2019 (19)	120 mg, 3 veces/día	$\Delta -3,07$ kg (IC 95% -3,76 a -2,37 kg) n= 5572 (intervención) y n=5129 (control) 17 estudios (n=10435)	80,5%	No se estimó	No se estimó	p<0,00001
LIRAGLUTIDA						
Khera R, 2016 (18)	3 mg	$\Delta -5,15$ kg (IC 95% -7,36, -2,94) Intervención: n=2921 y Control: n=1503 3 estudios	No reporta ***	OR: 5,19 (IC95% 2,95- 9,15) 63% (56%-71%) Intervención vs 23% (control)	OR: 4,57 (IC95% 2,43- 8,58) 34% (27%-43%) intervención vs 9% (control)	No reporta

Continúa

Tabla 3. Resultados de las revisiones sistemáticas incluidas en relación a la pérdida de peso según fármaco comparado con placebo (*Continuación*).

Autor,año (ref)	Dosis Intervención	Tamaño del efecto: delta (Δ) de pérdida de peso (IC95%) N de participantes N de estudios	Heterogeneidad (I ²)	Pacientes con ≥5% de pérdida de peso	Pacientes con ≥10% de pérdida de peso	p-valor de la diferencia de medias**
Le Blanc ES, 2018 (17)	3 mg	Δ-5,8 a 5,6 kg promedio Intervención: n=2530; Δ -8,4 kg máximo a -7,8 kg mínimo en promedio Control: n=1323; Δ -2,8 kg máximo a -2 kg mínimo 2 estudios	No MA	OR: 2,8 a 4,8 promedio 63% a 79% (intervención) vs 27% a 29% (control)	OR: 3,9 a 4,3 promedio 33% a 40% (intervención) vs 10% a 11% (control)	Entre p=0,016 a p<0,0001
Singh AK, 2019 (19)	3 mg	Δ -5,24 kg (IC95% -6,17, -4,32) 4 estudios (n=4978)	65,8%	50,5 a 76,1% (intervención) vs 21,4 a 29,6% (control)	25,2 a 33,1% (intervención) y 2 a 10,6% (control)	p<0,00001
Zhang P, 2019 (16)	3 mg	Δ -5,52 kg (IC 95% -5,93, -5,11) Intervención: n=2996 Control: n=1758 5 estudios (n= 4754)	0%	OR: 5,46 (IC 95% 3,57 - 8,34) Se incluyeron 4 de los 5 estudios con n=2816 (intervención) y n= 1579 (control)	No se estimó	p<0,00001
NALTREXONA - BUPROPION						
Khera R, 2016 (18)	32 mg/360 mg x 2/d	Δ -4,95 kg (-8,76, -1,14) Intervención: n=1297 Control: n=967 2 estudios	No reporta***	OR: 3,90 (IC95% 2,43- 6,26) 55% (48%-61%) Intervención vs 23% (control)	OR: 4,11 (IC95% 2,22 - 7,63) 30% (24%-37%) intervención vs 9% (control)	No reporta
Le Blanc ES, 2018 (17)	16/180 mg x 3/d	Δ - 4,8 kg promedio Intervención: n=1173; Δ -6,2 kg máximo a -6,1 mínimo en promedio Control: n=967; Δ -1,4 kg máximo a -1,3 kg mínimo 2 estudios	No MA	RR: 1,6 a 3,0 promedio 48% a 66% (intervención) vs 16% a 42% (control)	RR: 2 a 5 promedio 25% a 42% (intervención) vs 6% a 20% (control)	Entre p<0,01 a p<0,0001
Singh AK, 2019 (19)	32 + 360mg	Δ -4,39 kg (IC 95% -5,05, -3,71) 4 estudios (n=3239)	50%	44,5 a 66,4% (intervención) vs 16 a 42,5% (control)	18,5 a 41,5% (intervención) vs 5,7 a 20,2% (control)	p<0,00001
Onakpoya IJ, 2020 (21)	16 o 32mg + 360 mg	Δ -2,53 kg (-1,85, -3,21) Intervención: n=3088 Control: n=1448 4 estudios	92%	RR: 2,1 (IC 95% 1,35-3,28) 37,9% (intervención, n=1169 de 3088) vs 16,8% (control, n=243 de 1448)	RR: 2,58 (IC95% 1,84 - 3,61) 22,2% (intervención, n=685 de 3088) vs 8,1% (control, n=118 de 1448)	p<0,00001

** en todos los casos las diferencias se observaron a favor del fármaco.

Abreviaturas: OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; N: número de participantes; MA: metaanálisis; EA: efectos adversos.

placebo y entre el 15 al 41% de los pacientes intervenidos con orlistat presentaron dicha pérdida. En relación al grupo con naltrexona-bupropión (4 de 4 revisiones), éste presentó entre 2 a 5 veces más probabilidad y en el 22 y el 42% se observó dicha pérdida. Finalmente, en el grupo con liraglutida (3 de 4 revisiones), se observó una probabilidad de 3,9 a 4,6 veces más que el grupo placebo y dicha pérdida se reportó en promedio, entre el 25 y el 40% de los pacientes intervenidos con el fármaco (Tabla 3).

Efectos adversos

Los diferentes EA del orlistat fueron descritos en hasta el 96 y el 94% de los pacientes incluidos en el grupo intervención y placebo respectivamente, en 2 de 5 revisiones. Los más frecuentes fueron los gastrointestinales (GI) aunque, solo se reportó la prevalencia de los

síntomas GI cuando éstos fueron serios, hallándose hasta 10% y 3%, dentro de los grupos intervención y placebo respectivamente.

En el caso de la intervención con liraglutida, en 3 de 4 revisiones, también predominaron los EA GI, hasta un 79% comparado con hasta un 46% en el grupo placebo. En una de las revisiones (16), la probabilidad de presentar náuseas fue de 5 veces más en el grupo intervenido con el fármaco comparado con placebo.

Por otro lado, ante la intervención con naltrexona-bupropión, en 3 de 4 revisiones, a los síntomas GI, se sumaron eventos relacionados con alteraciones en el sistema nervioso y la salud mental (insomnio, ansiedad, depresión, mareos, cefaleas), como los más frecuentemente observados. Al menos, uno de los eventos se presentó en hasta el 86% y el 75% de los casos dentro de los grupos intervención y control, respectivamente y al menos un evento serio en hasta el 2% y el 1% en los grupos mencionados respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Eventos adversos reportados en las revisiones sistemáticas incluidas

Fármaco Autor, año (ref)	EA vs placebo		Tipo de EA	Abandono por EA
ORLISTAT				
Aldehail NM, 2015 (15)	No reporta	No reporta		No reporta
Khera R, 2016 (18)	OR= 1,84 (IC 95% 1,53 - 2,26)	No reporta		OR=1,84 (IC95% 1,53 - 2,21) 8% (7 - 10%)
Sahebkar A, 2017 (20)	No reporta	No reporta		No reporta
Le Blanc ES, 2018 (17)	Al menos un EA en el 80 al 96% del grupo intervención vs 67 a 94% del grupo control (6 - 18 meses) En 8 estudios (en 3 diferencias significativas) Al menos un EA serio en el 0 al 5% del grupo intervención vs 2 al 26% del grupo control	<p><i>Más frecuentes:</i> Gastrointestinales: borborigmos y calambres intestinales, flatulencias, incontinencia fecal, "oily spotting", flatulencias con evacuación (durante los primeros 12 a 24 meses) Debido a síntomas GI serios, 2 a 10% grupo intervención; 1 a 3% grupo control; 3 estudios, No se reportó análisis estadístico</p> <p><i>Menos frecuentes:</i> Problemas/lesiones musculoesqueléticas (1 estudio) Déficit de beta carotenos o vitaminas A, D, o E (6 estudios) Eventos de colelitiasis o colecistectomía (4 estudios) Anomalías de la vesícula biliar, principalmente cálculos biliares asintomáticos (2 estudios) Debido a déficit de betacarotenos, vitaminas A, D y E con requerimiento de suplementación, 0 a 12% grupo intervención; 0 a 8% grupo control Análisis estadístico reportado en 1 estudio con diferencias significativas entre grupos (p<0,01)</p>	2% a 16% (intervención) vs 0% a 7% (control) Debido a síntomas GI 1 a 10% grupo intervención 0 a 4% grupo control 12 estudios No reporta	

Continúa

Tabla 4. Eventos adversos reportados en las revisiones sistemáticas incluidas (Continuación).

Fármaco Autor, año (ref)	EA vs placebo	Tipo de EA	Abandono por EA
Singh AK, 2019 (19)	EA más frecuentes definidos como aquellos EA que presenten una incidencia $\geq 5\%$ u OR 1,5 veces más vs placebo.	Más frecuentes, incremento de riesgo moderado Gastrointestinales: diarrea, esteatorrea, incontinencia fecal, "oily spotting" Riesgo modesto Cálculos de oxalatos Riesgo posible injuria hepática aguda Déficit de vitaminas liposolubles y beta caroteno ante el uso prolongado (requiere suplementación 2 hs antes o después de la administración del fármaco)	No reporta
LIRAGLUTIDA			
Khera R, 2016 (18)	No reporta	No reporta	OR= 2,95 (IC 95% 2,11-4,23) 13% (9-17%)
Le Blanc ES, 2018 (17)	Al menos un EA en el 80 al 96% del grupo intervención vs 63 a 89% del grupo control (12 – 36 meses) En 3 estudios (n=3990). No se reportó análisis estadísticos Al menos un EA serio en el 6 al 5% del grupo intervención vs 3 al 13% del grupo control	Más frecuente Gastrointestinales 77% a 79% en grupo intervención 31% a 46% en grupo control	8% a 33% en grupo intervención 0% a 6% en grupo control p=0,009, reportada en 1 solo estudio Debido a síntomas GI: 4% a 8% en grupo intervención y 1% a 2% en grupo control (p=NR)
Singh AK, 2019 (19)	EA más frecuentes definidos como aquellos EA que presenten una incidencia $\geq 5\%$ u OR 1,5 veces más vs placebo.	Más frecuentes, incremento de riesgo moderado Efectos secundarios gastrointestinales y aumento de la lipasa Riesgo modesto Aumento de eventos relacionados con la vesícula biliar, como coledocistitis y colecistitis Otros Contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.	No reporta
Zhang P, 2019 (16)	OR= 5,04 (IC 95% CI 3,34 - 7,6); p<0,00001 El resultado corresponde exclusivamente al EA náuseas. No se reportan otros EA.	Más frecuente Náuseas	OR = 2,85 (IC 95% 0,84 - 9,62); p=0,09 4 estudios con n= 4703 de los cuales 2972 (grupo intervención) 1731 (grupo control)

Continúa

Tabla 4. Eventos adversos reportados en las revisiones sistemáticas incluidas (*Continuación*).

Fármaco Autor, año (ref)	EA vs placebo		Tipo de EA	Abandono por EA
NALTREXONA-BUPROPIÓN				
Khera R, 2016 (18)	No reporta	No reporta		OR= 2,64 (IC 95% 2,10–3,35) 12% (9 - 14%)
Le Blanc ES, 2018 (17)	Al menos un EA en el 83 al 86% del grupo intervención vs 69 a 75% del grupo control (12 – 13 meses) En 3 estudios (n=3453). No se reportó análisis estadísticos	Más frecuentes Náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, boca seca y mareos Depresión y ansiedad 0 a 5% grupo intervención 1 a 4% grupo control Sin diferencias significativas		20 a 25% en grupo intervención 10 a 14 % en grupo control No se reportó análisis estadístico
Singh AK, 2019 (19)	EA más frecuentes definidos como aquellos EA que presenten una incidencia ≥5% u OR 1,5 veces más vs placebo.	Más frecuentes Náuseas, vómitos, constipación o diarrea, boca seca, mareos e insomnio. Riesgo modesto Depresión, ideas suicidas, convulsiones, exacerbación del glaucoma de ángulo cerrado. Riesgo posible Aumento de PAS y FC y disfunción hepática requiriendo estrecha vigilancia. *no se puede administrar durante o dentro de los 14 días posteriores a la toma de inhibidores de la MAO.		No reporta
Onahpoya IJ, 2020 (21)	RR = 1,11 (IC95% 1,05–1,18); p =0,0004, NND = 12 (7–27) EA serios RR = 1,70 (IC95% 1,38–2,1); p<0,00001, NND = 21 (13–38)	Más frecuentes GI: náuseas, vómitos y constipación (principales motivos de discontinuación) Sistema nervioso (incluidos dolores de cabeza y mareos), psiquiátrico, vascular, oído y laberinto.		RR = 1,92 (IC95% 1,65–2,24); p <0,00001, NNT para discontinuación del tratamiento= 9 (IC 95% 8–13). Tasa de discontinuación: 42–47% (4 estudios)

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; NND: número necesario para dañar; NNT: número necesario a tratar; N: número de participantes; EA: efectos adversos; GI: gastrointestinales; PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardíaca.

Discusión

La presente revisión incluyó 7 RS de ECCAs y los resultados fueron comparados con los obtenidos en 2 revisiones de RS o *umbrella reviews* (UR), en todos los casos con un tiempo de intervención de 12 meses. La UR de Khalil H. *et al.* (22), incluyó 9 RS de 127 ensayos clínicos y la UR de Twells LK. *et al.* (23) incluyó 3 RS de un total de 61 ensayos clínicos sobre las intervenciones farmacológicas para la obesidad.

Con respecto a los efectos del orlistat, en nuestra revisión, los participantes del grupo intervención, perdieron un promedio de 2,12 a 3,07 kg adicionales, comparado con el grupo placebo, con una dosis de 360 mg/día en 5 RS de las 7 RS incluidas. De manera similar, en la UR de Twells LK. *et al.* (23) se halló, con orlistat utilizando la misma dosis (360 mg/día), una pérdida promedio de 2,6 kg adicionales, comparado con placebo en 1 RS; y en la UR de Khalil H. *et al.* (22), ante la misma dosis, se reportó una pérdida de 2,12 a 2,8 kg adicionales, comparado con placebo, en 5 RS.

La pérdida de peso con la administración de liraglutida en dosis de 3 mg diarios, hallada en nuestra revisión fue de 5,15 a 5,8 kg en promedio adicionales, en 4 RS. Twells LK. *et al.* (23), reportaron ante la misma dosis, una pérdida promedio de 2,9 a 5,2 kg más, comparado con placebo en 3 RS, observándose un rango más amplio de pérdida de peso adicional. Según Khalil H. *et al.* (22), la administración de liraglutida, evidenció una diferencia promedio de 1,31 kg con dosis de 1,2 mg diarios y de 1,7 kg con dosis de 1,8 mg diarios, comparados con placebo en 2 RS. En este caso se observan menores diferencias respecto al grupo placebo, debido a la inclusión de estudios en los cuales se administraron dosis menores a 3 mg.

Por último, las diferencias a favor de naltrexona-bupropión en nuestra revisión fueron en promedio entre 2,53 a 4,95 kg con dosis de 32/360 mg o 16/180 mg, en 4 RS. Estos fármacos presentaron un mayor rango en los resultados de pérdida adicional, en parte debido a las diferencias

en las dosis administradas. Twells LK. *et al.* (23), reportaron una diferencia promedio de 5 kg a favor del fármaco ante una dosis de 32/360 mg en 1 RS, coincidiendo con el valor más alto del rango hallado en esta revisión, reflejando el mayor efecto de las dosis más altas. En la misma línea, en 1 RS analizada por Khalil H. *et al.* (22), la diferencia a favor de fármaco fue en promedio de 4,95 kg, comparado con placebo y con una dosis de 32/360 mg diarios. Las coincidencias en los resultados se deben en parte a que tanto Twells LK. *et al.* (23), como Khalil H. *et al.* (22), incluyeron una de las RS también analizada en esta revisión, habiendo superposición de artículos, aunque en nuestro caso se resumieron los datos de 4 RS en total y los otros autores analizaron solo 1 RS.

Los EA más frecuentes de todos los fármacos fueron los GI, influyendo en la discontinuación del tratamiento. Idénticos resultados se hallaron en la investigación de Khalil H. *et al.* (22), aunque en este caso relacionados principalmente al orlistat. Twells LK. *et al.* (23), no analizaron efectos adversos. La mayoría de la RS analizadas en nuestro trabajo, se basaron, en estudios realizados con la dosis máxima del fármaco, lo cual podría explicar, en parte, las altas tasas de EA y abandono del tratamiento. En este sentido, en otros estudios se ha identificado que una de las principales razones de la subprescripción de los fármacos para el tratamiento de la obesidad, son los EA, los cuales en su mayoría son dosis dependiente (24,25). En la práctica diaria, las prescripciones médicas difieren en las dosis y sus progresiones, según el tiempo de tratamiento, la tolerancia y los resultados individuales en la pérdida de peso, no alcanzando las dosis máximas en algunos casos. En Argentina, se agrega como barrera, el factor económico, ya que los fármacos presentan costos elevados, las coberturas por obras sociales y prepagas son variables y los fármacos no se encuentran cubiertos por el sistema público de salud. Esta situación también se ha observado en otros países (26,27).

Con respecto a las intervenciones adicionales en el estilo de vida, definidas como aquellas centradas en las modificaciones en la alimentación, actividad física y comportamiento, solo dos revisiones (15,18) describieron cointervenciones nutricionales y de actividad física. En los ensayos clínicos incluidos en dichas revisiones, se indicó mayoritariamente una reducción de 500 kilocalorías (kcal) del total de las recomendaciones de consumo energético diario, con una distribución estándar de macronutrientes o con reducción del porcentaje de grasas totales (menor al 30%), respecto del valor calórico total ingerido, característica de las dietas clasificadas como hipograsas. De la misma manera, es escasa la información sobre las intervenciones en la actividad física, ya que se halló este tipo de intervención en solo una RS incluida en nuestra revisión (18), a través de la indicación de realizar 150 minutos semanales de caminatas. La indicación de cambios en el estilo de vida agregada a las intervenciones farmacológicas para el descenso de peso, suelen ser moderadas a través de no más de una consulta mensual, posiblemente porque una intervención más intensiva podría enmascarar los efectos comparativos de la medicación (3,8).

Sin embargo, la adición de un fármaco para el tratamiento de la obesidad en programas intensivos de cambios en el estilo de vida, con participación de licenciados en Nutrición y especialistas en actividad física, ha demostrado mayor eficiencia, debido a la sinergia observada entre ambas intervenciones. En el estudio de Wadden TA. *et al.* (28) se compararon intervenciones con abordaje intensivo en el estilo de vida exclusivamente en comparación con el mismo abordaje combinado con liraglutida 3 mg. A las 52 semanas, en el grupo con intervención no farmacológica, se observó una pérdida promedio del 6,1% del peso inicial, y el 44% perdió el 5% del peso o más. Los participantes que además recibieron liraglutida perdieron una media del 11,5% del peso inicial y el 70% perdió 5% del peso o más.

Por otro lado, las 4 RS analizadas en este trabajo, sobre los efectos de naltrexona-bupropión, incluyeron al estudio COR-BMOD (29). El mismo tuvo como cointervención a los fármacos y al placebo, el abordaje intensivo en el estilo de vida. En la semana 56 de seguimiento, los participantes tratados con naltrexona-bupropión en dosis de 32/360 mg/día, perdieron un $9,3 \pm 0,4\%$ del peso inicial, comparados con el grupo placebo, quienes perdieron el $5,1 \pm 0,6\%$ del peso inicial, observándose diferencias significativas.

La indicación de los cambios en el estilo de vida suele no reportarse o no describirse en detalle en las revisiones que incluyen ECCAs con fármacos antiobesidad, aunque dicha información es esencial, ya que la falta de adherencia tanto a los fármacos como a los cambios en el estilo de vida, refleja la gran heterogeneidad que presentan las personas con obesidad en cuanto a factores biológicos o de comportamiento, entre otros determinantes de la obesidad y este conocimiento puede orientar las diferentes decisiones terapéuticas. En este sentido, existe evidencia sobre el resultado de la indicación de este tipo de fármacos, teniendo en cuenta el fenotipo obesogénico de comportamiento ingestivo predominante. En el estudio de Acosta A. *et al.* (30), el grupo con intervención farmacológica guiado por fenotipo, presentó, a los 12 meses de seguimiento, una pérdida de peso casi 2 veces mayor al grupo con tratamiento no guiado por fenotipo (31). Las intervenciones nutricionales, no solo deberían ser adaptadas a las preferencias alimentarias, la cultura y estilos de vida de las personas con obesidad, sino también a los fenotipos de conducta alimentaria. En Argentina se ha validado la Escala de Fenotipos de Comportamiento Alimentario (EFCA), diseñada para identificar los fenotipos conductuales de la alimentación en adultos (32). Otro factor clave para obtener mejores resultados, es el abordaje por parte de equipos interdisciplinarios, que incluyan no solo médicos, sino también licenciados en Nutrición, especialistas en salud mental,

profesores de actividad física y enfermeros, con una mirada integral de la persona (9).

Como limitaciones de la presente revisión, se puede mencionar que se ha incluido como variable resultado únicamente a la pérdida de peso. Por cuestiones de longitud del trabajo, no se incluyeron resultados en los parámetros cardiometabólicos y otras comorbilidades. Además, no se analizó el impacto de otros factores que influyen en la pérdida de peso, como los biológicos (sexo, gasto metabólico, edad, raza, etnia), calidad del sueño, fenotipo de conducta ingestiva, entorno obesogénico y adherencia a cambios en el estilo de vida, aunque como se mencionó anteriormente, los ECCAs sobre fármacos antiobesidad suelen describir de manera escueta o incompleta este tipo de factores o directamente no los tienen en cuenta. Además, los estudios se basan en los valores de IMC para identificar a las personas con obesidad, pero si bien los riesgos en la salud aumentan con el incremento del IMC, pueden variar según sexo, raza u origen étnico, edad y masa muscular, por lo que se sugiere la realización de estudios que analicen los efectos de las intervenciones en diversas poblaciones estratificadas no solo por IMC, sino también por los sistemas de clasificación emergentes, que incluyen la evaluación de la salud física, mental y funcional para caracterizar la gravedad de la obesidad (31,33-35). Finalmente, no se analizó el

mantenimiento del peso perdido, donde surgen como barreras, la falta de modificaciones en el entorno obesogénico y los mecanismos adaptativos ante la pérdida de peso sobre el metabolismo y la regulación del apetito, como la disminución del gasto metabólico y el aumento del hambre, asociándose con la recidiva de la conducta alimentaria obesogénica y la reganancia de peso, por lo que se sugiere generar mayor evidencia al respecto para optimizar el abordaje en esta etapa (8).

Conclusión

Los fármacos estudiados para el tratamiento de la obesidad, a 12 meses de intervención, demostraron ser superiores al placebo en relación a la pérdida de peso. Entre los EA, que aumentan la discontinuación de los fármacos, predominan los GI. Es necesario evaluar el costo beneficio de su uso en cada caso en particular. La estrategia farmacológica se debería incluir en el marco de un tratamiento integral basado en intervenciones de cambio en el estilo de vida, dada la sinergia existente del abordaje multicomponente; y se debe considerar, entre otros factores, el fenotipo de conducta alimentaria, para realizar intervenciones de mayor precisión que optimicen los resultados en la pérdida de peso.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. OMS. 2021 [citado 15 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Instituto Nacional de Estadística y Censos-INDEC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2019.
3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129(25_suppl_2): S102-38.
4. NICE. Recommendations | Weight management: lifestyle services for overweight or obese adults | Guidance | NICE. National Institute for Health and Care Excellence. 2014.

5. Brown J, Clarke C, Stoklossa C, Sievenpiper J. Medical Nutrition Therapy in Obesity Management. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines; 2020.
6. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JCG, Frühbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts*. 2015; 8(3): 166-74.
7. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment Modalities of Obesity: What fits whom? *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl 2): S269-77.
8. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Can Med Assoc J*. 2020; 192(31): E875-91.
9. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019; 12(1): 40-66.
10. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2016; 116(1): 129-47.
11. Food and Drug Administration, editor. Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2007.
12. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*. 2015; 13(3): 132-40.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339: b2535-b2535.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017; 358:j4008.
15. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Effect of orlistat on glycaemic control. *Obes Rev*. 2015; 16(12): 1071-80.
16. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2019; 19(3): 2591-9.
17. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 320(11): 1172.
18. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315(22): 2424.
19. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020; 13(1): 53-64.
20. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, Kovanen PT, Simental-Mendía M, Bianconi V, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017; 122: 53-65.
21. Onakpoya IJ, Lee JJ, Mahtani KR, Aronson JK, Heneghan CJ. Naltrexone-bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86(4): 646-67.
22. Khalil H, Ellwood L, Lord H, Fernandez R. Pharmacological Treatment for Obesity in Adults: An Umbrella Review. *Ann Pharmacother*. 2020; 54(7): 691-705.
23. Twells LK, Harris Walsh K, Blackmore A, Adey T, Donnan J, Peddle J, et al. Nonsurgical weight loss interventions: A systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Obes Rev*. 2021; 22(11): e13320.
24. Wilding JP. Combination therapy for obesity. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2017; 31(11): 1503-8.
25. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021; 10(1): 14-30.
26. Finkelstein EA, Kruger E. Meta- and cost-effectiveness analysis of commercial weight loss strategies: CEA of Commercial Weight Loss Strategies. *Obesity*. 2014; 22(9): 1942-51.
27. Kanj A, Levine D. Overcoming obesity: Weight-loss drugs are underused. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(10): 602-4.
28. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity*. 2019; 27(1): 75-86.

29. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity*. 2011; 19(1): 110-20.
30. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, et al. Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. *Obesity*. 2021; 29(4): 662-71.
31. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G, EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMI-phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014; 7(5): 322-8.
32. Anger VE, Formoso J, Katz MT. Scale of Eating Behavior Phenotypes (EFCA), confirmatory factor analysis and psychometric properties. *Nutr Hosp*. 2022; 29; 39(2): 405-410.
33. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011; 183(14): E1059-1066.
34. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Durrer Schutz D, et al. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obes Facts*. 2017; 10(4): 284-307.
35. Atlantis E, Sahebolamri M, Cheema BS, Williams K. Usefulness of the Edmonton Obesity Staging System for stratifying the presence and severity of weight-related health problems in clinical and community settings: A rapid review of observational studies. *Obes Rev*. 2020; 21(11): e13120.

Lic. Ganduglia Mercedes  0000-0002-1499-8380

Lic. Acosta Seró Ommi  0000-0001-7633-9164

Lic. Minotti Lucila  0000-0002-5853-5978

Lic. Maseras Milagros  0000-0002-9909-5710

Mgtr. Kañera Anabela  0000-0003-3947-2868

Lic. Salamón Débora  0000-0002-0768-8579

Citación:

Ganduglia M. y col. Farmacoterapia de la obesidad: revisión de revisiones sistemáticas
DIAETA (B.AIRES) 2022; 40:e22040012