



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL ANGELES LOMAS

DEPARTAMENTOS DE MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA

**“EFECTOS EN EL PESO CORPORAL DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR
DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1, EN DIFERENTES
INDICACIONES, EN UN GRUPO DE PACIENTES DE CONSULTA PRIVADA EN
MÉXICO”**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

**PRESENTA:
DR. LUIS FRANCISCO VALDÉS CORONA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. RAFAEL BRAVO VERA
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA – HOSPITAL ANGELES LOMAS**

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Rafael Bravo Vera
Asesor de Tesis
Hospital Angeles Lomas

Dr. Alejandro Díaz Borjón
Profesor Titular de Medicina Interna
Hospital Ángeles Lomas
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Manuel García Velasco
Jefe de la División de Educación Médica
Hospital Ángeles Lomas
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION	12
HIPÓTESIS: NULA Y ALTERNA	13
OBJETIVOS: GENERALES Y ESPECÍFICOS	14
METODOLOGIA	15
- Diseño del estudio	
- Cálculo del tamaño de muestra	
- Criterios de selección:	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
-Variables a medir	
Principal	
Secundarias	
Análisis Estadístico	
CONSIDERACIONES ETICAS	19
CRONOGRAMA	20
RESULTADOS	21
DISCUSION	26
CONCLUSION	27
BIBLIOGRAFIA	28

NOMBRES DE INVESTIGADORES.

Dr. Luis Francisco Valdés Corona. Residente de Medicina Interna.

Tutores:

Dr. Rafael Bravo Vera. Endocrinólogo.

Dra. Evelia Itandehui Mejia Emicente MSc. Investigación Clínica.

Hospital Ángeles Lomas.

INSTITUCIÓN PARTICIPANTE.

Hospital Ángeles Lomas. Departamentos de Medicina Interna y Endocrinología. Vialidad de la Barranca s/n Col. Valle de las Palmas C.P. 52763.

RESUMEN.

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, con fuente de datos secundarios por medio de revisión de expedientes en el cual se analizaron los cambios en el peso corporal y el control glucémico, en un grupo de pacientes de consulta privada del Hospital Angeles Lomas en Mexico, cuyos médicos tratantes han decidido indicar tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) como parte de su tratamiento para sobrepeso y comorbilidades u obesidad, con o sin diabetes mellitus tipo 2, con apego durante al menos 6 meses.

MARCO TEÓRICO.

Antecedentes

El aumento en la prevalencia de la obesidad es una preocupación muy importante para la salud pública debido al impacto que tiene sobre las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición tales como diabetes mellitus (DM), enfermedades cardiovasculares y cáncer, lo cual tiene repercusión en discapacidad y costos en los cuidados a la salud. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en los adultos mexicanos ha aumentado de manera considerable en las últimas dos décadas. Para mujeres entre 20 y 49 años de edad creció de 34.5% en 1988 a 71.4% en 2006 y 70.5% en 2012. Para los hombres mayores de 20 años de edad, el sobrepeso y obesidad aumentó de 60.7% en el 2000 a 66.7% en 2006 y a aproximadamente 70% para el 2012. Actualmente México se encuentra en segundo lugar, después de Estados Unidos, dentro de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) con mayor prevalencia de obesidad en adultos y se encuentra en los primeros 20 países con la prevalencia más alta de obesidad y sobrepeso en el mundo. Casi 3 millones de adultos mueren cada año como resultado de padecer sobrepeso u obesidad.

El riesgo de desarrollar diabetes aumenta con el grado de exceso del peso corporal aumentando la probabilidad tres veces con un índice de masa corporal (IMC) de 25 – 29.9 y de 20 veces con un índice >35 comparado con un índice normal de 18.5 – 24.9. El tratamiento temprano e intensivo de la DM es primordial para disminuir el riesgo de complicaciones tardías tales como enfermedad microvascular. La piedra angular del tratamiento son los cambios en el estilo de vida que promuevan pérdida de peso y aumentar el ejercicio; de cualquier manera, debido a la naturaleza progresiva de la DM2 el tratamiento farmacológico se vuelve necesario en prácticamente todos los pacientes. Desafortunadamente el tratamiento farmacológico comúnmente se asocia con efectos

adversos como aumento de peso, hipoglucemia, malestar gastrointestinal e infecciones genitourinarias.

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) humano es una hormona intestinal miembro de la familia de las incretinas de las hormonas glucoregulatoras y es secretada en el tubo digestivo en respuesta a la ingesta de comida. El GLP-1 tiene múltiples efectos que son deseables para el tratamiento de la DM tales como aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa, disminución de la secreción de glucagón dependiente de glucosa, retraso del vaciamiento gástrico y aumento de la saciedad; así mismo, en estudios experimentales se ha observado protección de las células β del páncreas. La infusión endovenosa del GLP-1 puede normalizar las concentraciones de glucosa plasmática en personas con DM2, esta tiene una vida media extremadamente corta (1 – 2 minutos). Debido a esto se han desarrollado múltiples arGLP-1 con duración de acción más prolongada, esto mediante varios cambios realizados en su estructura molecular.

Hasta la fecha existen 7 arGLP-1, los cuales han sido analizados en ensayos clínicos fase III. Estos son: exenatide dos veces al día (Byetta®), liraglutide (Victoza®), exenatide una vez por semana (Bydureon®), lixisenatide (Lyxumia®), albiglutide (Esperzan® y Tanzeum®), dulaglutide (Trulicity™) y taspoglutide. Este último fue detenido debido a reacciones de hipersensibilidad serias y eventos adversos gastrointestinales. Este grupo de medicamentos han demostrado ser eficaces para disminuir los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c), peso corporal y presión arterial en pacientes con sobrepeso u obesidad con o sin DM. Algunos de estos medicamentos (exenatide y lixisenatide) están basados en la molécula exendin – 4, un péptido 53% idéntico al GLP-1 nativo, mientras que otros tales como liraglutide, albiglutide, dulaglutide y taspoglutide son clasificados como análogos de los arGLP-1, siendo idénticos a este último en un 97, 95, 90 y 93% respectivamente.

Comúnmente se considera que los arGLP-1 se dividen en dos diferentes grupos dependiendo de la duración de activación del receptor. Los componentes de activación corta brindan activación del receptor por un periodo de tiempo breve, estos incluyen exenatide dos veces al día y lixisenatide una vez al día. Los componentes de larga acción activan los receptores del GLP-1 de manera continua, estos son liraglutide una vez al día y los de administración de una vez por semana como exenatide, albiglutide, dulaglutide y taspoglutide. Estas diferencias en la duración de acción explican las variaciones dentro de los arGLP-1 en su impacto en la glucosa plasmática en ayuno, el perfil de glucosa en 24 horas y la glucosa plasmática postprandial. El retraso del vaciamiento gástrico por ejemplo, se asocia con mayor fuerza a los arGLP-1 de acción corta, lo que contribuye de manera importante en los efectos observados en la glucosa postprandial con estos fármacos. Los arGLP-1 de acción larga no modifican la motilidad gástrica de manera significativa.

La media de edad de los pacientes que se han incluido en la mayor parte de los estudios que analizan los efectos de los arGLP-1 es de 55 – 61 años, con una duración media de DM de entre 6 a 9 años. La media de HbA1c inicial han sido de 8 – 8.7% y las concentraciones de glucosa de 163.8 - 178.2 mg/dl, mientras que el peso inicial de 91 - 102 kg. Todos los estudios han demostrado disminución evidente de la HbA1c entre 0.3 y 1.9%. Los arGLP-1 que han mostrado mejor control en la glucosa postprandial son los de acción corta (exenatide dos veces al día o lixisenatide).

Todos los arGLP-1 han mostrado tener efecto en la disminución del peso. Este efecto es significativamente mayor de lo que típicamente se observa con otros medicamentos hipoglucemiantes. De hecho, una revisión sistemática de ensayos clínicos que ha involucrado el uso de exenatide dos veces al día, liraglutide y exenatide una vez por semana en pacientes con IMC >25 (con o sin DM), encontraron mayor pérdida de peso en los pacientes en tratamiento con arGLP-1 en comparación con medidas habituales sin arGLP-1 (media de diferencia de peso: - 2.9 kg). El beneficio en el peso también varía de acuerdo a cada subclase de estos medicamentos, por ejemplo,

algunos estudios han mostrado que exenatide dos veces al día se asoció con una mayor reducción del peso respecto a exenatide una vez por semana. En el estudio LEAD 6 exenatide dos veces al día y liraglutide una vez al día llevó la pérdida de peso a niveles similares (media de 3.2 y 2.9 kg respectivamente). Liraglutide ha mostrado discretamente mayor reducción de peso con mayor duración de efectos adversos gastrointestinales. El mecanismo por el cual los arGLP-1 ejercen su efecto anorexígeno involucra receptores del mismo a nivel cerebral y periférico. No ha quedado claro si la menor pérdida de peso con las moléculas grandes (albiglutide o dulaglutide) comparado con liraglutide se puede explicar por menor activación directa de los receptores de GLP-1 en las áreas hipotalámicas y del encéfalo. El mayor tamaño molecular de albiglutide y dulaglutide comparado con liraglutide, puede limitar el transporte a través de la barrera hemato encefálica o de las fenestraciones de los capilares.

Se han reportado varios efectos secundarios con el uso de los arGLP-1. Algunos estudios han mostrado una tendencia hacia la mejoría en el control de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, aunque la modificación es discreta (aproximadamente 2 mmHg comparado con grupos en tratamiento para disminución de peso de manera activa pero sin arGLP-1). La frecuencia cardíaca también se modifica, aumentando los latidos en reposo; a pesar de que el mecanismo de acción no se ha definido de manera precisa, la activación de los receptores de GLP-1 en el nodo sino auricular podría explicar este fenómeno. Hasta nuestro conocimiento, no existen análisis que muestren complicaciones en pacientes con arritmias cardíacas debido al uso de los arGLP-1.

Dentro de los eventos adversos que se observan con mayor frecuencia son trastornos gastrointestinales, particularmente náusea, vómito y diarrea. De los medicamentos aprobados más recientemente, albiglutide ha mostrado menor tasa de náusea que liraglutide, mientras que dulaglutide tiene una tasa similar a liraglutide.

En modelos murinos los arGLP-1 han sido asociados con liberación de calcitonina y potencial para formar tumores tiroideos, pero no existe evidencia de una relación causal entre estos medicamentos y tumores en humanos. De entre todos los estudios realizados con estos medicamentos, solo se ha reportado un caso de cáncer de tiroides emergente durante el tratamiento (carcinoma papilar de tiroides en un paciente tratado con liraglutide).

Existe una preocupación importante en estos pacientes respecto a la probabilidad de desarrollar pancreatitis, sin embargo la US Food and Drug Administration (FDA) y la agencia de medicina Europea (EMA) concuerdan en que la asociación causal entre el uso de estos medicamentos y cáncer de páncreas o pancreatitis es inconsistente.

La incidencia de reacciones en el sitio de inyección reportadas son mayores en los pacientes con los arGLP-1 de aplicación semanal, por ejemplo, exenatide una vez por semana versus liraglutide, en donde se ha demostrado mayor incidencia de nódulos en el sitio de inyección (10% vs 1% respectivamente), prurito en el sitio de inyección (3% vs <1% respectivamente) y eritema en el sitio de inyección (2% vs <1%).

Debido a que los arGLP-1 son péptidos, existe la potencial preocupación de formación de anticuerpos lo que podría ocasionar reacciones en el sitio de inyección, pérdida de eficacia y anafilaxia. Un hecho importante es que la presencia de anticuerpos no correlaciona con la tasa de efectos adversos reportados. Se ha reportado que un 8.7% y 8.3% presentan títulos bajos de anticuerpos con liraglutide 1.2 y 1.8 respectivamente.

Las indicaciones aprobadas por la FDA de los agonistas del receptor de GLP-1 son: en pacientes con DM2 desde el 2005 para exenatide y 2010 para liraglutide; para pacientes con sobrepeso u obesidad sin DM2 desde 2014. En México, la Comisión Federal para la Protección contra los Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aprobó el uso de liraglutide para el tratamiento de la DM2 en el

2009 (registro sanitario 225M2009 SSA). Su uso en pacientes con sobrepeso y obesidad en México fue aprobado por COFEPRIS en 2015.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

La obesidad y el sobrepeso es un problema de salud pública importante que repercute de manera directa en la calidad de vida y salud de la población mexicana. Existen varias estrategias para la reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad, las opciones farmacéuticas se reservan para pacientes que no han conseguido buen control a pesar de realizar dieta dirigida por un profesional y actividad física de manera regular y para aquellos con obesidad mórbida.

Los arGLP-1 han emergido en los últimos años como una alternativa terapéutica para DM 2 y obesidad, su uso está recomendado por las guías de la sociedad americana de endocrinología del 2015.

Dada su reciente aprobación, no hay estudios en vida real en población mexicana por lo que este estudio retrospectivo proveerá información valiosa a este respecto.

Este estudio pretende valorar los efectos de los arGLP-1 en el peso corporal en un grupo de pacientes con sobrepeso con comorbilidades u obesidad, con o sin DM2 de consulta privada en el Hospital Ángeles Lomas en México.

HIPÓTESIS.

HIPÓTESIS NULA:

Los arGLP-1 no son efectivos para la disminución del peso corporal en una población Mexicana con sobrepeso u obesidad con o sin DM 2 de consulta privada en el hospital Ángeles Lomas en México.

HIPÓTESIS ALTERNA:

Los arGLP-1 son efectivos para la disminución del peso corporal en una población Mexicana con sobrepeso u obesidad con o sin DM 2 de consulta privada en el hospital Ángeles Lomas en México.

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.

Objetivo general.

Analizar los efectos producidos por los arGLP-1 en el peso corporal de pacientes con sobrepeso u obesidad con o sin DM 2 de consulta privada en el hospital Ángeles Lomas en México, posterior a al menos 6 meses de su uso.

Objetivos específicos.

Analizar el efecto en la glucemia en ayuno de los pacientes en tratamiento con arGLP-1 posterior a al menos 6 meses de su uso.

Analizar el efecto en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de los pacientes en tratamiento con arGLP-1 posterior a al menos 6 meses de su uso.

Analizar el efecto en el perfil de lípidos de los pacientes en tratamiento con arGLP-1 posterior a al menos 6 meses de su uso.

Describir el efecto en el índice de masa corporal de los pacientes en tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 posterior a al menos 6 meses de su uso.

Describir los cambios en las pruebas de funcionamiento hepático (ALT, AST) de los pacientes en tratamiento con arGLP-1 posterior a al menos 6 meses de su uso.

Describir los eventos adversos y cardiovasculares de los pacientes en tratamiento con arGLP-1 posterior a al menos 6 meses de su uso.

Describir el apego al tratamiento con arGLP-1 y las causas para discontinuarlo en los pacientes analizados.

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio: observacional, descriptivo, retrospectivo con obtención de datos secundaria a través de expedientes clínicos, analítico.

Cálculo del tamaño de muestra: hasta mayo del 2016 se encontraron 700 pacientes que asisten a la consulta externa de Endocrinología. Treinta y cinco pacientes de este grupo se encuentran en tratamiento con algún agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Considerando una heterogeneidad del 50%, margen de error del 5%, nivel de confianza del 95%, el número de expedientes a analizar son 33, de acuerdo a la fórmula de Kelsey.

Criterios de inclusión.

1. Edad mayor a 18 años de edad.
2. Nacionalidad mexicana.
3. Tener diagnóstico de DM2 y/o tener sobrepeso con comorbilidades u obesidad determinado por un IMC (peso corporal en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado) mayor o igual a 25 o 30 respectivamente.
4. Estar en tratamiento con algún arGLP-1 durante al menos 6 meses de manera continua.
5. Que tengan expediente completo con los datos de las variables mencionadas en la siguiente sección.

Criterios de exclusión.

1. Uso de medicamentos que clínicamente causan pérdida o aumento de peso de manera significativa diferentes a los arGLP-1.
2. Cirugía bariátrica previa.

3. Historia de trastorno depresivo mayor u otras enfermedades psiquiátricas graves.

Variables a medir principal y secundarias.

- Principal:

Modificación del peso corporal de los pacientes en tratamiento con arGLP-1 posterior a al menos 6 meses de su uso. Para efectos del presente protocolo, se considera peso corporal al peso del paciente obtenido en una báscula calibrada de manera adecuada y expresada en kilogramos (Kg).

- Secundarias:

Cambios en la glucosa en ayuno o HbA1c o colesterol total o colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o perfil hepático o presión arterial sistólica y diastólica antes y después de 6 meses de tratamiento con algún arGLP-1.

Análisis estadístico.

Todos los datos serán recolectados por el investigador y capturados en una base de datos especialmente creada para este protocolo en formato Excel para recopilar la información necesaria de cada paciente. La información a recabar es la siguiente:

- Número de expediente: representa la identificación del paciente conservando su confidencialidad.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Edad en años.
- Género categorizado como Masculino/Femenino.

- Tipo de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 utilizado por el paciente.
- Dosis del agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 utilizada por el paciente.
- Otros medicamentos: se incluirán todos los medicamentos utilizados por el paciente en el intervalo de tiempo analizado.
- Actividad física: se describirá si el paciente realiza alguna actividad física. Se reportará como variable dicotómica.
- Alimentación: se describirá si el paciente lleva una dieta apropiada en cantidad y calidad. Se reportará como variable dicotómica.
- Fecha de inicio de tratamiento.
- Peso del paciente: se evaluará esta información al inicio y al final del periodo de estudio.
- Índice de masa corporal del paciente: se evaluará esta información al inicio y al final del periodo de estudio.
- Diabetes mellitus: reportara si el paciente padece diabetes mellitus así como año de diagnóstico.
- Control glucémico: reportará la glucosa y porcentaje de HbA1c del paciente. Se evaluará esta información al inicio y al final del periodo de estudio.
- Meses de tratamiento: describirá el tiempo que ha utilizado el medicamento hasta el momento del análisis.

- Eventos cardiovasculares: describirá si el paciente presentó algún padecimiento cardiovascular durante el periodo de estudio. Se reportará como variable dicotómica.
- Eventos adversos: describirá si el paciente reportó algún síntoma como efecto adverso relacionado al medicamento. Se reportará de manera descriptiva.
- Suspender el tratamiento: describirá si el paciente abandonó el tratamiento. Se reportará como variable dicotómica.

Se realizará un análisis de estadística descriptiva para todas las variables, utilizando medidas de frecuencia (número y porcentajes) y de tendencia central (media, moda, mediana, desviación estándar (DS)) en las variables en que sea posible y análisis comparativo de los valores antropométricos, metabólicos y signos vitales iniciales y a los 6 meses de haber comenzado tratamiento con arGLP-1 en cada paciente utilizando la prueba de χ^2 para variables cualitativas y la prueba de T de Student para las variables cuantitativas.

Muestras biológicas:

Dado que es un estudio observacional, solo se registrarán los valores de las pruebas sanguíneas que el médico tratante haya solicitado al paciente como parte de su práctica médica habitual.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio ha sido sometido a evaluación y aceptado por parte del comité de ética del Hospital Ángeles Lomas.

Cumple con los lineamientos mencionados en:

La Declaración de Helsinki.

La Ley General de Salud.

El Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación en Salud título Segundo, Capítulo 1.

Art 16 en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Art 17: Considera este tipo de estudio como Investigación sin riesgo Se realizará de acuerdo con los lineamientos internacionales de las buenas prácticas de investigación clínica (GCP), así como el "ICH Topic E6, Guideline for Good Clinical Practice (Step 5, CPMP/ICH/135/95)"

No existe pago para los pacientes ya que el estudio es retrospectivo.

En todo momento se ha garantizado la confidencialidad de los datos de cada paciente.

CRONOGRAMA.

Primer periodo.

Revisión de expedientes de pacientes:

Durante las primeras semanas se realizó la base de datos con las variables a analizar obteniendo la información del expediente médico de cada paciente. No se mostró el nombre ni la información personal de los pacientes. Todos los pacientes han sido referidos de acuerdo a su número de expediente.

Segundo periodo.

Se analizaron los cambios de cada variable comparando su valor basal y el último valor obtenido con al menos 6 meses de diferencia y sin suspender el tratamiento.

Tercer periodo.

Las bases de datos generadas en la plataforma Excel se incorporaron al paquete estadístico *SPSS* para el análisis de las variables.

Cuarto periodo.

Publicación.

RESULTADOS.

Se revisaron un total de 700 expedientes de la consulta del servicio de Endocrinología en el Hospital Ángeles Lomas. Se encontró un total de 37 expedientes de adultos mayores de 18 años, en tratamiento con arGLP-1, de los cuales 11 cumplen con un seguimiento de al menos 6 meses. El resto de pacientes (n=26), no han podido incluirse en el análisis para el presente estudio por no contar con el tiempo de seguimiento suficiente.

Todos los pacientes recibieron recomendaciones para modificar su estilo de vida y la dieta antes de iniciar tratamiento con arGLP-1.

Del total de pacientes incluidos en el análisis (n=11), 6 eran hombres. Seis pacientes de los 11 analizados tenían el diagnóstico DM2. Al momento del análisis 10 pacientes utilizaban liraglutide y uno exenatide lag. Solo un paciente suspendió tratamiento (exenatide lag 2 mg por semana durante 6 meses) e inició liraglutide en dosis escalonada; no contamos con información en el expediente posterior al cambio de arGLP-1 al momento del análisis. La media [\pm DE] de edad fue de 53.1 ± 17.25 años (18 a 74 años de edad). La media de seguimiento fue de 23.09 ± 22.3 meses (6 a 60 meses), mediana de 10 y moda de 8 meses. Siete pacientes utilizaban metformina como parte de su medicación habitual. Cuatro pacientes negaron realizar actividad física relevante. Se identificó un paciente con mal apego a recomendaciones dietéticas.

Variable del peso.

La media del peso al inicio del estudio fue de 88.81 ± 20.27 kg (66.5 a 133 kg) y la media del peso final de 83.36 ± 20.32 kg (60 a 122 kg), con una reducción promedio de 5.45 ± 5.15 kg (-1 a 14 kg). La reducción promedio del porcentaje de peso perdido fue de $6.28 \pm 6.01\%$ (-0.84 a 18.18%). La media de IMC (kg/m^2) inicial fue de 30.81 ± 3.89 kg/m^2 (24 a 36 kg/m^2) y la media del IMC final de

28.90±3.72 kg/m² (22 a 33 kg/m²), con una reducción promedio de IMC respecto al inicio de 1.90±1.57 kg/m² (0 a 5 kg/m²).

Variables cardiometabólicas.

Respecto al control glucémico, 8 pacientes contaban con información suficiente para analizar la modificación de la HbA1c, la reducción promedio fue de 1.48±1.21% (0.4 a 4%).

En el sub análisis del perfil de lípidos, se encontraron 9 pacientes con niveles de colesterol total al inicio y al final. La media de colesterol total al inicio fue de 165.77±31.81 mg/dl (120 a 213 mg/dl), mientras que la media de colesterol total al final fue de 135.66±31.5 mg/dl (95 a 184 mg/dl), con una reducción promedio de 30.11±25.93 mg/dl (1 a 88 mg/dl). En otros 7 pacientes, se tenían cifras de LDL al inicio y al final, por lo que se realizó un sub análisis, la media de colesterol LDL inicial fue de 86.14±27.39 mg/dl (53 a 124 mg/dl), mientras que la media de colesterol LDL final fue de 65.71±28.22 (42 a 125 mg/dl), con una la reducción promedio de 20.42±28.48 mg/dl (-11 a 72 mg/dl).

Apego al tratamiento y efectos adversos.

De todos los pacientes encontrados (n=37), solo 5 pacientes suspendieron el tratamiento, 2 de ellos por efectos adversos gastrointestinales. En total, 6 pacientes tuvieron algún efecto adverso (3 náusea, 2 estreñimiento, 1 distensión abdominal). Dos de estos pacientes utilizaron el medicamento por más de 6 meses y fueron incluidos en el análisis de datos. Ninguno de los 37 pacientes presentó eventos cardiovasculares.

Análisis del efecto por otros medicamentos que potencialmente afectan al peso.

Se analizó los medicamentos que los pacientes consumían durante el estudio que potencialmente podían modificar el peso de manera relevante o causar efectos adversos. Se excluyeron los

pacientes que iniciaron, suspendieron o modificaron la dosis de manera relevante e alguno de estos medicamentos durante el tiempo de seguimiento. No se excluyeron los pacientes que ya consumían el medicamento al momento de iniciar algún arGLP-1. Dentro de los medicamentos concomitantes más relevantes se encuentra un paciente con uso de insulina glargina y topiramato, otro con dapaglifozina y uno más levotiroxina / liotironina.

La tabla 1 resume las características demográficas y metabólicas de cada paciente.

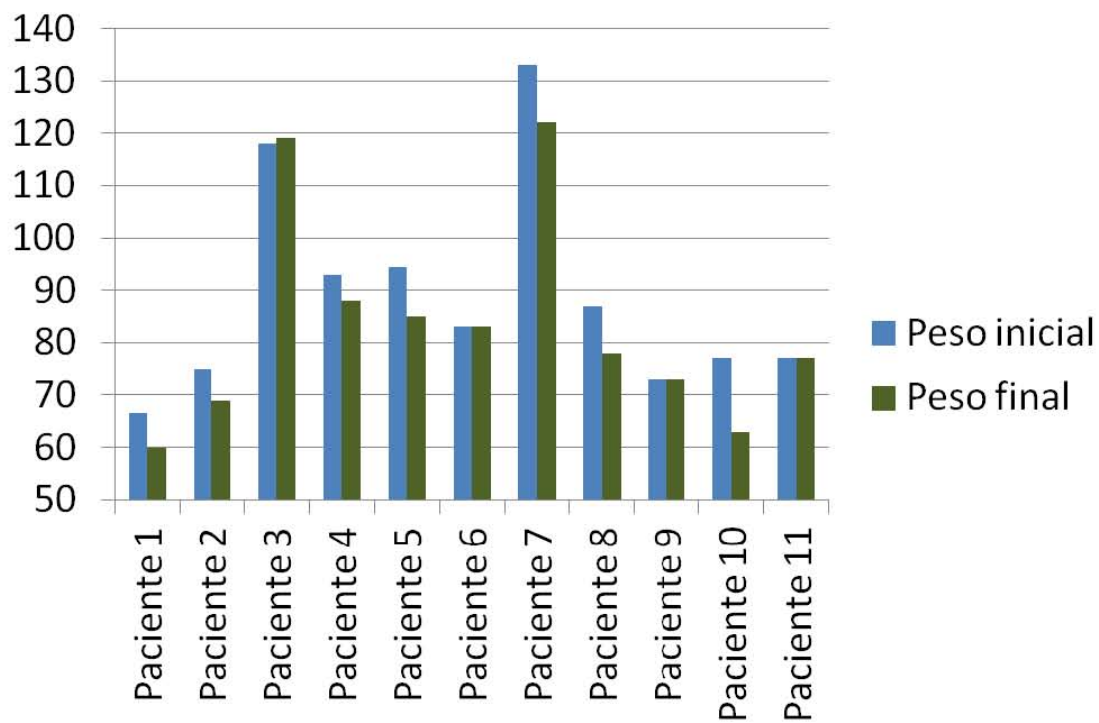
La gráfica 1 muestra la variación del peso en los pacientes analizados.

Tabla 1. Características de los pacientes al momento de analizar la información y cambios observados en los objetivos principales.

Edad	Género	ArGLP-1 (dosis en mg)	DM2 (año de inicio)	Meses de uso	Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	Peso perdido (%)	HbA1c inicial (%)	HbA1c final (%)	Delta de Hb A1c (%)
66	M	Liraglutide (1.2)	Si (2001)	60	66.5	60	9.77	8.2	6.1	2.1
62	M	Liraglutide (1.2)	Si (1995)	30	75	69	8	8.8	7.49	1.31
41	M	Liraglutide (1.8)	Si (2010)	60	118	119	-0.84	9.4	5.4	4
74	F	Liraglutide (1.2)	No	8	93	88	5.37	6.1		
49	F	Liraglutide (1.8)	Si (2001)	8	94.5	85	10.05	5.9	5.5	0.4
65	M	Liraglutide (1.2)	Si (2006)	48	83	83	0	9	8.5	0.5
18	M	Liraglutide (3)	No	8	133	122	8.27	5.7	5	0.7
41	F	Liraglutide (1.8)	No	10	87	78	10.34			
69	M	Liraglutide (1.2)	Si (1990)	6	73	73	0	9.6	7.5	2.1
63	F	Liraglutide (1.8)	Si (2015)	10	77	63	18.18	6.5	5.7	0.8
37	F	Exenatide lag (2)	No	6	77	77	0	8.2		

ArGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **HbA1c:** hemoglobina glucosilada.

Gráfica 1. Análisis de la variación del peso de los pacientes estudiados durante al menos 6 meses.



DISCUSION.

En una muestra no seleccionada de pacientes mexicanos en consulta privada de endocrinología, con diabetes mellitus tipo 2 y/o sobrepeso con comorbilidades u obesidad, que recibieron tratamiento con arGLP-1, se observó una reducción de peso significativo, así como de variables glucémicas. En general, este grupo de medicamentos fue bien tolerado y no generó retiro del medicamento por eventos adversos (ej. Gastrointestinales) en la mayoría de los pacientes.

La dosis de liraglutida observada osciló entre 1.2 a 3.0 mg y de exenatida lag 2 mg, siendo una dosis distinta de la que se utiliza de manera habitual en los ensayos clínicos controlados. Resulta interesante que algunos pacientes no logran subir de dosis por náusea o mareo, sin embargo, de los pacientes analizados, podemos observar un efecto favorable en la reducción del peso y en variables glucémicas, así como tendencia de mejoría en las variables cardiometabólicas.

Fortalezas: no existen estudios previos en población mexicana, por lo que este análisis observacional, es relevante para analizar el efecto de los arGLP-1 en vida real en el peso de los pacientes con DM2 y/o sobrepeso con comorbilidades y obesidad.

Limitaciones: al ser un estudio en vida real, encontramos distintas situaciones que impiden realizar un análisis detallado o conclusiones específicas. La muestra de pacientes es limitada, la información evaluable es limitada en algunos casos. No se cuenta con una evaluación sistemática o detallada del apego a recomendaciones de estilo de vida, alimentación o adherencia al medicamento. Basado en la información en los expedientes no podemos asegurar la introducción de otras terapias que puedan tener efecto en peso, o medicamentos alternativos, que es una práctica frecuente en nuestro medio. Al evaluar únicamente pacientes con duración de tratamiento mayor a 6 meses, no es posible determinar la tolerabilidad del medicamento de manera precisa, ya que se excluyeron pacientes con menor tiempo de seguimiento, que pudieron haber suspendido el medicamento por eventos adversos o costo.

CONCLUSIONES.

Basado en el análisis de este estudio de vida real en población mexicana que acude a consulta privada de Endocrinología, se observa una reducción consistente de peso con el uso de algún tipo de arGLP-1 en diferentes dosis y en diferentes indicaciones.

Existe una tendencia de mejoría en las variables cardiometabólicas en los pacientes analizados. Se requieren estudios prospectivos adicionales para confirmar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rtveladze K, Marsh T, Barquera S, et. al. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutr.* 2014 Jan;17(1):233-9.
2. Barquera S, Campos I, Rivera JA. Mexico attempts to tackle obesity: the process, results, push backs and future challenges. *Obes Rev.* 2013 Nov;14 Suppl 2:69-78.
3. Quezada AD, Lozada-Tequeanes AL. Time trends and sex differences in associations between socioeconomic status indicators and overweight-obesity in Mexico (2006-2012). *BMC Public Health.* 2015 Dec 16;15:1244.
4. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Apr;18(4):317-32.
5. Wang B, Zhong J, Lin H, et. al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Aug;15(8):737-49.
6. Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res.* 2012 Apr;9(2):95-108.
7. Gough SC. Liraglutide: from clinical trials to clinical practice. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Apr;14.
8. 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 Jul 2;373(1):11-22.
9. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et. al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012 Jan 10;344:d7771.

10. Halford JC, Boyland EJ, Blundell JE, et. al. Pharmacological management of appetite expression in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 May;6(5):255-69.
11. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, et. al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):731-7.
12. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Feb;6(1):19-28.
13. Liu J, Wang G, et. al. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 May;31(4):329-35.
14. Lorber D. GLP-1 receptor agonists: effects on cardiovascular risk reduction. *Cardiovasc Ther*. 2013 Aug;31(4):238-49.
15. Kelsey y otros, *Métodos en epidemiología Observacional 2da Edición*, Tabla 12-15 Fleiss, *Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones*, fómulas 3.18&,3.19.
16. Apovian CM, Aronne LJ, et. al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):342-62.