

Artículo Original Breve

Eficacia y seguridad similares de liraglutida 3,0 mg en el control del peso en las distintas categorías basales del Sistema de Clasificación de la Obesidad Edmonton (EOSS): análisis a posteriori a las 56 semanas.**Similar efficacy and safety of Liraglutide 3.0 mg in weight control in the various baseline categories of the Edmonton Obesity Classification System (EOSS): Posteriori analysis at 56 weeks**

Concepción Muñoz, (1) Francisco Poyato (2)

(1) Hospital Reina Sofía, Córdoba. España, (2) Novo Nordisk, Madrid, España. ✉ mlpv@novonordisk.com

Resumen: Los estudios SCALE Obesidad y Prediabetes y SCALE Diabetes evaluaron la eficacia y la seguridad de liraglutida 3,0 mg, junto con dieta y ejercicio para el manejo del peso. La pérdida de peso, los criterios de valoración secundarios y la seguridad se evaluaron a posteriori en distintos subgrupos del Sistema de Clasificación de la Obesidad Edmonton (EOSS). Para ello, se asignó una puntuación EOSS a los pacientes aleatorizados para recibir liraglutida 3,0 mg o placebo. Más pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) presentaron una puntuación EOSS basal de 2 ó 3, lo que indica mayor riesgo. Las medias de edad, peso, IMC y presión sistólica aumentaron con la puntuación basal. De forma consistente en las distintas categorías EOSS, con liraglutida 3,0 mg se observó una mayor pérdida de peso y mejorías en HbA1c, presión sistólica, lípidos y función física en la semana 56 versus placebo. En general, los efectos del tratamiento fueron independientes de las puntuaciones EOSS basales. Los eventos adversos y los eventos adversos graves fueron similares en las distintas categorías EOSS, concluyendo, por todo ello, que los efectos de liraglutida 3,0 mg y el perfil de seguridad fueron por lo general consistentes en las distintas puntuaciones EOSS basales.

Palabras clave: Liraglutide, obesidad, eficacia y seguridad

Abstract: SCALE Obesity and Prediabetes and SCALE Diabetes evaluated efficacy and safety of liraglutide 3.0mg, as adjunct to diet and exercise. We evaluated post hoc weight loss, secondary endpoints and safety in Edmonton Obesity Staging System (EOSS) subgroups. For that, adults randomised to liraglutide 3.0mg or placebo were assigned an EOSS score. More individuals with Type 2 diabetes had a baseline EOSS score of 2 or 3, indicating greater risk. Mean age, weight, BMI and systolic blood pressure (SBP) increased with baseline score. Consistently across EOSS scores, greater weight loss and improvements in HbA1c, SBP, lipids and physical function were seen at week 56 for liraglutide 3.0mg vs placebo. Baseline EOSS scores did not generally explain outcomes. Adverse events and serious events were similar across EOSS scores. In conclusion; effects and safety of liraglutide 3.0mg were generally consistent across baseline EOSS scores

Keywords: Liraglutide, Obesity, efficacy and safety

Introducción

El Bypass Gástrico en Y de Roux (BPGYR) sigue La obesidad se caracteriza por la acumulación del exceso de grasa corporal e implica graves consecuencias para la salud.

Una de las medidas más frecuentemente utilizadas para clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, posee varias limitaciones, entre ellas, la falta de diferenciación entre tejido graso y magro, o el hecho de que no refleja la presencia de comorbilidades subyacentes ni la reducción de la calidad de vida. (1)

Otras medidas antropométricas habitualmente utilizadas en estudios epidemiológicos son la circunferencia de la cintura (WC) y el índice cintura-cadera (WHR). Ambas miden obesidad abdominal (2), relacionada a su vez con un mayor riesgo de desarrollo de patologías cardiovasculares o metabólicas.

Tratando de complementar los parámetros actualmente existentes, se desarrolló en 2009 el sistema de clasificación de la obesidad de Edmonton, que incorpora en la valoración del paciente las comorbilidades relacionadas con la obesidad y el

estado funcional clasificando al paciente según una **Material y método:**

Se aleatorizaron pacientes adultos con IMC >27 kg/m² y al menos una comorbilidad (dislipemia y/o hipertensión tratadas o no, o diabetes tipo 2), o bien adultos con IMC>30 kg/m², a recibir liraglutida 3,0 mg o placebo (2:1).

- Población del estudio:

La mayoría de los participantes obtuvo una puntuación EOSS ≤ 2 , sin embargo un mayor porcentaje de los pacientes con DM2 presentó una puntuación EOSS basal de 2 o 3, lo que indica un mayor riesgo. No se registraron puntuaciones superiores a 3. Por lo general, la edad media, peso corporal, IMC y presión arterial sistólica (PAS) aumentaron a mayor puntuación EOSS basal (Tabla II).

- Análisis estadístico:

Se asignó una puntuación EOSS a los participantes a partir de los datos basales disponibles (presencia de síntomas cardiovasculares, hipertensión, síntomas hepáticos, dolor de espalda o de articulaciones o artrosis, antecedentes médicos, estado relativo a la diabetes y enzimas hepáticas (GPT/GOT) y tasa de filtración glomerular estimada).

Por protocolo, no se recogió información sobre limitaciones funcionales o actividades cotidianas, por lo que estos datos no contribuyeron a la puntuación EOSS basal.

Los datos en la semana 56 corresponden a medias estimadas de los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento y que tenían al menos una determinación posterior a la basal. Para calcular los datos perdidos se extrapóla la última observación obtenida.

Resultados

Con cada criterio de valoración se realizó un test de interacción entre tratamiento y puntuación EOSS basal, para evaluar posibles efectos diferenciales del tratamiento en los distintos subgrupos EOSS basales.

En la semana 56 se observó una mayor pérdida de peso media (Tabla 3) y categórica con liraglutida 3,0 mg frente a placebo en todos los subgrupos EOSS.

Asimismo, se observaron mayores efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular y sobre la función

escala (Tabla I).

física (determinada mediante el cuestionario Impact of Weight on Quality of Life-Lite) con liraglutida 3,0 mg frente a placebo en todos los subgrupos EOSS (Tabla 3). En términos generales, los efectos del tratamiento generalmente fueron independientes de las puntuaciones EOSS basales (valor p de la interacción >0,05).

- Resultados de seguridad:

Los eventos adversos y los eventos adversos graves fueron similares en las distintas categorías EOSS. Los más frecuentes en todos los subgrupos fueron náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y nasofaringitis. No hubo un patrón con respecto a la pancreatitis, eventos biliares o cardiovasculares, ni en las neoplasias.

Asimismo, el incremento en la frecuencia cardiaca fue similar con liraglutida 3,0 mg frente a placebo en todos los subgrupos EOSS (Tabla III).

Discusión

Idealmente, la medida cuantitativa de la grasa corporal es el determinante más directo de la obesidad. Sin embargo, los métodos más habituales para su caracterización se basan en aproximaciones antropométricas que usan parámetros tales como el peso y la altura (4).

En 1997, la OMS respalda el uso del IMC como la medida más útil de la obesidad y proporciona una clasificación en adultos (5). Desde entonces, el IMC es uno de los índices más utilizados para la determinación de la obesidad. Otras medidas antropométricas, como el WHR o la WC se han recomendado basándose en que proporcionan una mejor medida de la grasa abdominal.

Sin embargo, este tipo de parámetros poseen limitaciones, como la falta de sensibilidad y especificidad (6), la gran variabilidad interindividual o la falta de valoración tanto de las comorbilidades como del riesgo de enfermedad. Por ello, aunque estas medidas son útiles, complementarlas con un sistema de estadiaje relacionado con la enfermedad proporcionaría información adicional.

El sistema EOSS se basa en una sencilla valoración médica que incluye información ampliamente disponible y proporcionaría una medida de la presencia y severidad de factores de riesgo, comorbilidades y limitación funcional (4). Con este fin se ha utilizado en diversos estudios (7,8).

Tras la administración de liraglutida 3,0 mg a pacientes clasificados según el sistema EOSS, los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos, indicando, por tanto, que liraglutida 3,0 mg es eficaz también entre aquellos pacientes con más comorbilidades comparado con placebo. Si bien tras la realización de un test de interacción entre el tratamiento y las puntuaciones EOSS basales se observó un valor p significativo de la interacción con la HbA1C, fue solo en pacientes con DM2. Esto podría deberse a una mayor HbA1C en el subgrupo EOSS 3 en el grupo placebo, y se consideró improbable que fuera clínicamente relevante. Por otra parte, las puntuaciones EOSS podrían estar infraestimadas dado que se determinaron fundamentalmente por criterios metabólicos.

Conclusiones

Tanto en los pacientes con DM2 como sin ella, los efectos de la administración de liraglutida 3,0 mg - asociada a una dieta restrictiva y una mayor actividad física-, sobre la pérdida de peso, los efectos metabólicos asociados y la función física fueron por lo general consistentes en los diferentes subgrupos EOSS basales. Estos resultados indican que liraglutida 3,0 mg es efectiva incluso en pacientes con un mayor riesgo de presentar comorbilidades relacionadas con la obesidad, o en aquellos que ya presentan limitaciones funcionales.

Respecto al perfil de seguridad, los efectos de liraglutida 3,0 mg sobre el perfil clínico de seguridad también fueron en general consistentes en todos los subgrupos EOSS basales.

Conflicto de intereses:

Concepción Muñoz declara no mantener conflicto de intereses.

Francisco Poyat ha participado como asesor científico para Novo Nordisk

Bibliografía

1. 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: Canadian Medical Association Journal*. 2011; 183(14):e1059-e1066.

<http://www.cmaj.ca/content/183/14/E1059.full.pdf+html>

2. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(7):161. <http://atm.amegroups.com/article/view/14394/pdf>

3. Kushner R, Padwal R, Finer N, Svendsen C, Jensen CB, Sharma A. Liraglutide 3.0 mg Efficacy and Safety are Similar Across Baseline Edmonton Obesity Staging System (EOSS) Categories: Post Hoc Analysis. Presented at The 33rd Annual Scientific Meeting of the Obesity Society. 2015. Nov.4-6. Los Angeles. US. (T-P-3146)

4. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *International Journal of Obesity* (2009) 33, 289–295. <https://www.nature.com/ijo/journal/v33/n3/pdf/ijo20092a.pdf>

5. World Health Organization. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization: Geneva, 1998.

6. Wellens RI, Roche AF, Khamis HJ, Jackson AS, Pollock ML, Siervogel RM. Relationships between body mass index and body composition. *Obesity Research*, 4: 35–44. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1550-8528.1996.tb00510.x/epdf>

7. Chiappetta S, Stier C, Squillante S, Theodoridou S, Weiner RA. The importance of the Edmonton Obesity Staging System in predicting postoperative outcome and 30-day mortality after metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Dec;12(10):1847-1855 [http://www.soard.org/article/S1550-7289\(16\)00088-5/pdf](http://www.soard.org/article/S1550-7289(16)00088-5/pdf)

8. Carretero Gómez J, Arévalo Lorigo JC, Gómez Huelgas R, et al. Prevalence of obesity according to Edmonton staging in the Internal Medicine consultations. Results of the OBEMI study. *Rev Clin Esp*. 2017 Mar;217(2):71-78

SISTEMA DE CLASIFICACION DE LA OBESIDAD DE EDMONTON

- 0** Ausencia aparente de factores de riesgo, síntomas físicos, psicopatología, limitaciones funcionales o alteración del bienestar relacionados con la obesidad
- 1** Presencia de factores de riesgo subclínicos, síntomas físicos leves, psicopatología leve, limitaciones funcionales leves o alteración leve del bienestar relacionados con la obesidad
- 2** Presencia de enfermedad crónica establecida (como hipertensión, DM2, apnea del sueño, artrosis), limitación moderada de las actividades cotidianas o del bienestar en relación con la obesidad
- 3** Daño orgánico establecido, tal y como infarto de miocardio, fallo cardiaco, ictus, psicopatología significativa, limitaciones funcionales o alteración del bienestar significativa
- 4** Incapacidad grave debida a enfermedad crónica relacionada con la obesidad, psicopatología incapacitante, limitaciones funcionales o alteración del bienestar grave.

	SCALE Obesidad y Prediabetes n = 3662 Liraglutida 3,0 mg/ Placebo			SCALE Diabetes n= 623 Liraglutida 3,0 mg/ Placebo	
	EOSS <2 n=789/363	EOSS 2 n= 1434/757	EOSS 3 n= 214/105	EOSS 2 n= 344/185	EOSS 3 n= 68/26
Mujeres, %	87/88	75/74	72/69	49/57	40/31
Edad, años	39±10/39±10	48±12/47±12	52±11/51±11	54±11/54±10	58±10/61±7
Peso, Kg	104±20/102±20	107±21/107±22	114±24/114±26	105±22/106±20	107±22/109±27
IMC, Kg/m ²	38±6/38±6	38±6/39±6	40±7/40±8	37±7/37±7	38±7/38±9
A1c, %	5.5±0.4/5.5±0.4	5.6±0.4/5.6±0.4	5.7±0.4/5.6±0.4	8.0±0.8/7.9±0.8	7.7±0.6/8.0±0.7
PAS, mmHg	118±10/118±11	126±13/126±13	124±13/126±14	129±13/129±13	129±16/131±16
PAD, mmHg	76±8/77±8	80±9/80±8	79±9/79±9	80±9/80±9	77±9/76±12

Edad, años	39±10/39±10	48±12/47±12	52±11/51±11	54±11/54±10	58±10/61±7
Peso, Kg	104±20/102±20	107±21/107±22	114±24/114±26	105±22/106±20	107±22/109±27
IMC, Kg/m²	38±6/38±6	38±6/39±6	40±7/40±8	37±7/37±7	38±7/38±9
A1c, %	5.5±0.4/5.5±0.4	5.6±0.4/5.6±0.4	5.7±0.4/5.6±0.4	8.0±0.8/7.9±0.8	7.7±0.6/8.0±0.7
PAS, mmHg	118±10/118±11	126±13/126±13	124±13/126±14	129±13/129±13	129±16/131±16
PAD, mmHg	76±8/77±8	80±9/80±8	79±9/79±9	80±9/80±9	77±9/76±12

Tabla II. Características basales. Los valores ± son medias observadas ± DS. IMC: Índice de masa corporal. PAS: Presión arterial sistólica. PAD. Presión arterial diastólica. DS: Desviación estándar. SCALE: Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence. Adaptado de Kushner et al. 2015 (3)

	SCALE Obesidad y Prediabetes n = 3662 Liraglutida 3,0 mg/ Placebo				SCALE Diabetes n= 623 Liraglutida 3,0 mg/ Placebo		
	EOSS<2 n=789/363	EOSS 2 n=1434/757	EOSS 3 n=214/105	Test de la interacción Valor p	EOSS 2 n=1434/757	EOSS 2 n=1434/757	Test de la interacción Valor p
Pérdida de peso, Kg	-8.1 / -2.3	-8.0 / -2.7	-7.4 / -3.1	0.17	-5.8 / -1.8	-6.5 / -3.2	0.33
Diferencia estimada (IC 95%)	-5.9 [-6.7; -5.1]*	-5.3 [-5.9; -4.8]*	-4.3 [-5.8; -2.8]*		-4.1 [-5.1; -3.2]*	-2.9 [-5.2; -0.5]*	
Circunferencia de la cintura, cm	-8.3 / -3.6	-8.2 / -4.0	-7.6 / -4.6	0.17	-6.0 / -2.6	-6.3 / -3.9	0.33
Diferencia estimada (IC 95%)	-4.7 [-5.6; -3.8]*	-4.1 [-4.7; -3.5]*	-3.0 [-4.6; -1.3]*		-3.4 [-4.5; -2.3]*	-2.0 [-4.7; 0.7]	
HbA1c, %	-0.28 / -0.05	-0.30 / -0.08	-0.31 / -0.04	0.005	-1.4 / -0.33	1.1 / -0.42	0.32
Diferencia estimada (IC 95%)	-0.22 [-0.26; -0.19]*	-0.22 [-0.24; -0.19]*	-0.33 [-0.39; -0.26]*		-1.0 [-1.1; -0.81]*	0.74 [-1.1; -0.34]*	
Presión arterial sistólica, mmHg	-3.1 / -0.4	-4.8 / -1.9	-4.6 / -2.8	0.99	-2.8 / -0.9	-2.7 / 3.4	0.18
Diferencia estimada (IC 95%)	-2.8 [-4.1; -1.5]*	-2.7 [-3.7; -1.8]*	-2.9 [-5.4; -0.4]*		-2.1 [-4.2; 0.01]	-6.0 [-11.4; -0.7]*	
Presión arterial diastólica, mmHg	-2.2 / -1.2	-2.9 / -2.1	-2.3 / -2.8	0.17	-1.1 / -0.8	0.4 / 1.1	0.63
Diferencia	-1.5	-0.7	0.3		-0.5	0.4	

estimada (IC 95%)	[-2.5; -0.6]*	[-1.4; -0.03]*	[-1.5; 2.0]		[-1.9; 0.9]	[-3.2; 4.1]	
Pulso, latidos/min	2.5 / 0.5	2.6 / -0.2	2.3 / 0.9	0.54	1.9 / -1.0	2.5 / -3.9	0.10
Diferencia estimada (IC 95%)	2.0 [1.0; 3.1]*	2.7 [2.0; 3.4]*	2.1 [0.1; 4.0]*		3.0 [1.5; 4.5]*	6.5 [2.6; 10.4]*	
Colesterol HDL, %	1.1 / -0.6	3.4 / 1.3	0.5 / 0.3	0.72	4.0 / 1.7	8.2 / 1.6	0.51
Diferencia relativa (IC 95%)	1.9 [0; 4]	2.1 [1;4]*	0.5 [-3;4]		2.5 [0; 5]	5.0 [-2; 12]	
Colesterol LDL, %	-2.4 / -0.1	-3.1 / -1.7	-5.6 / 0.9	0.80	1.8 / 5.5	-6.1 / -5.3	0.81
Diferencia relativa (IC 95%)	-2.2 [-5; 1]	-2.2 [-4; 0]*	-4.0 [-9; 1]		-1.9 [-7; 4]	-3.6 [-16; 10]	
Triglicéridos, %	-10.7 / -2.8	-15.0 / -7.2	-10.1 / -0.8	0.73	-12.6 / 1.5	-24.2 / -4.9	0.75
Diferencia relativa (IC 95%)	-8.8 [-13; -4]*	-8.9 [-12; -6]*	-12 [-19; -4]*		-13.3 [-20; -6]*	-16.1 [-30; 1]	
IWQoL-Lite puntuación total	9.4 / 7.8	11.3 / 7.5	10.7 / 9.1		11.0 / 7.6	16.4 / 8.4	
Diferencia estimada (IC 95%)	2.3 [0.7; 3.9]*	3.9 [2.7; 5.0]*	1.4 [-1.5; 4.2]	0.12	2.8 [0.4; 5.2]*	2.4 [-3.4; 8.2]	
IWQoL-Lite puntuación función física	11.3 / 8.8	14.2 / 8.3	14.3 / 11.0		14.7 / 8.7	19.0 / 10.6	
Diferencia estimada (IC 95%)	3.8 [1.8; 5.8]*	5.5 [4.1; 6.9]*	3.5 [-0.05; 7.0]	0.28	5.3 [2.3; 8.3]*	2.9 [-4.5; 10.3]	0.56

Tabla III. Cambios medios en peso corporal y factores de riesgo cardiometabólicos tras 56 semanas por subgrupos EOSS basales. *p<0.05 para liraglutida 3.0 mg frente a placebo. IC: Intervalo de confianza. Adaptado de Kushner et al. 2015 (3)