

## ARTÍCULO ORIGINAL

---

### Actualización del tratamiento de la obesidad: presente y futuro\* Obesity Treatment Update: Present and Future

Eva Calvo Bonacho  
Profesora Universidad Internacional de la Rioja  
[eva.calvo@unir.net](mailto:eva.calvo@unir.net)

#### RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica asociada con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. El aumento de la prevalencia de obesidad en el mundo está poniendo a prueba los sistemas sanitarios y las economías de todo el mundo. Se estima que, en el año 2035 más del 50% de la población mundial sufrirá obesidad. Las causas de obesidad son multifactoriales, intervienen factores como la edad, sexo, factores socioeconómicos, culturales, genéticos, ambientales, etc. En los últimos años se ha avanzado mucho en la mejor comprensión de los mecanismos de regulación del peso, y el papel del eje intestino-cerebro en el apetito, lo que ha llevado al desarrollo de tratamientos seguros y eficaces, basados en hormonas enteropancreáticas contra la obesidad, como los agonistas del receptor de GLP1 (arGLP1). La Semaglutida, un arGLP1 administrado por vía subcutánea, aprobado para el tratamiento de la obesidad en 2021, tiene como resultado una pérdida de peso promedio del 15 al 17% con evidencia de cardioprotección. De cara a la próxima generación de tratamientos para la obesidad, se están investigando combinaciones de arGLP1, con otras hormonas enteropancreáticas con acciones complementarias y/o potencial sinérgico (como el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), glucagón y amilina), para mejorar la pérdida de peso y los beneficios cardiometabólicos de los arGLP1. Estos tratamientos son muy prometedores, y ofrecen una solución importante para los pacientes con obesidad y con factores de riesgo, pero nos enfrentamos a algunos desafíos, como son: priorizar los cambios en el estilo de vida que van a ser la clave para que estos tratamientos sean efectivos, asegurar su accesibilidad a poblaciones más desfavorecidas y más estudios para el seguimiento de los efectos a largo plazo.

**PALABRAS CLAVE:** Obesidad, causas, tratamiento, hormonas enteropancreáticas, pérdida de peso, eficaz.

#### ABSTRACT

Obesity is a chronic disease associated with an increased risk of complications and mortality. The increasing prevalence of obesity around the world is straining healthcare systems and economies around the world. It is estimated that, by 2035, more than 50% of the world's population will suffer from obesity. The causes of obesity are multifactorial, involving factors such as age, sex, socioeconomic, cultural, genetic, environmental factors, etc. In recent years, much progress has been made in better understanding the mechanisms of weight regulation, and the role of weight. gut-brain axis in appetite, which has led to the development of safe and effective treatments based on enteropancreatic hormones against obesity, such as GLP1 receptor agonists (GLP1 RA). Administered GLP1RA, approved for the treatment of obesity in 2021, results in an average weight loss of 15 to 17% with evidence of cardioprotection. Looking ahead to the next generation of obesity treatments, combinations of GLP1 RA, with other enteropancreatic hormones with complementary actions and/or synergistic potential (such as glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon and amylin), are being investigated to improve weight loss and cardiometabolic benefits of GLP1-RA. These treatments are very promising and offer an important solution for patients with obesity and risk factors, but we face some challenges, such as: prioritizing the lifestyle changes that will be the key to making these treatments are effective, ensuring their accessibility to more disadvantaged populations and more studies to monitor long-term effects.

**KEYWORDS:** Obesity, causes, treatment, enteropancreatic hormones, weight loss, effective.

---

\* Sesión académica de la RADE celebrada el 22-05-2024 con el título *Actualización del tratamiento de la obesidad: presente y futuro*. <https://www.rade.es/pagina.php?item=1584>

## 1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

---

Hoy en día, la obesidad se considera una enfermedad crónica que, predispone a multitud de enfermedades como la hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares y provoca el resultado final de una importante morbilidad cardiovascular.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado la obesidad como el mayor problema crónico de salud pública a nivel global en adultos, con especial incidencia en los países industrializados, alcanzando proporciones epidémicas en los últimos años (1).

Según la World Obesity Federation, a través de la publicación del atlas de Obesidad Mundial 2024; de los 41 millones de muertes de adultos cada año debido a las enfermedades no transmisibles, 5 millones se deben a la condición de sobrepeso-obesidad. Casi 4 millones de estos son por diabetes, derrames cerebrales, enfermedades coronarias y cáncer (2).

Si se mantienen las tendencias actuales, Las estimaciones de los niveles mundiales sobrepeso-obesidad sugieren que casi 3.300 millones de adultos podrían verse afectados en 2035, en comparación con 2.200 millones en 2020. Esto refleja un aumento del 42% de los adultos en 2020 a más del 54% en 2035.

Para los jóvenes de 5 a 19 años, la cifra aumenta del 22% con IMC elevado (430 millones) a más del 39%.

En Europa, la proporción de pacientes obesos es algo menor que en otras áreas del mundo, pero con la misma tendencia al alza. Las cifras varían según los países y van desde un 30 % de obesos entre la población adulta en la zona de la antigua Yugoslavia hasta el 5 % en Suiza (1,3). Los datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) señalan cifras muy diversas y con muy diferentes tendencias.

En España, encontramos la misma tendencia; por comunidades autónomas, considerando las tasas de prevalencia ajustadas por edad, las tasas de obesidad más altas se estiman en el Principado de Asturias (25,7%; IC95%, 20,1-31,8%) y en Galicia (24,9%; IC95%, 18,7-30,6%), seguido de Andalucía (24,4%; IC95%, 18,7-30,0%), mientras que las tasas más bajas se observan en Islas Baleares (10,5%; IC95%, 6,9-14,2%), Cataluña (15,5%; IC95%, 10,4-20,4%) y País Vasco (16,8%; IC95%, 12,9-21,6%) (4).

## 2. DEFINICIÓN

---

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal o de tejido adiposo. En términos genéricos, entendemos por obesidad el exceso de peso corporal, aunque inicialmente habría

que separar en dos categorías: el sobrepeso, definido por un índice de masa corporal (IMC) entre 25,0 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>, y la obesidad propiamente dicha, definida por un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Estas definiciones se basan en datos epidemiológicos que demuestran un incremento de la mortalidad para un IMC  $>25$  kg/m<sup>2</sup>. Sobrepeso y obesidad no son excluyentes ya que las personas obesas también tienen sobrepeso (1).

Ambas condiciones presentan mayor mortalidad por todas las causas y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). También presentan mayor riesgo para otras enfermedades, como hipertensión arterial (HTA), diabetes tipo 2 (DM2), ictus, litiasis biliar, artrosis, apnea del sueño y problemas respiratorios, y para ciertos tipos de cáncer, como los de endometrio, mama, próstata y colon.

### 3. ETIOPATOGENIA

---

La regulación de la ingesta energética representa un proceso de vital importancia en el organismo ya que posibilita el mantenimiento de un equilibrio entre la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal y el catabolismo de esta.

La obesidad es una enfermedad multifactorial que resulta de un estilo de vida que, facilita un desequilibrio entre la ingesta y el gasto, aunque se puede manifestar con mayor facilidad en personas con susceptibilidad genética.

Entre los factores que influyen más allá de ingesta-gasto podemos destacar:

- Edad (sarcopenia y mayor masa grasa en mayores de 65 años): Con el envejecimiento, se produce una disminución en la masa muscular y un aumento en la masa grasa, conocido como sarcopenia y adiposidad sarcopénica, respectivamente. La sarcopenia puede reducir la tasa metabólica basal y el gasto energético, mientras que la adiposidad sarcopénica se asocia con un mayor riesgo de obesidad central y enfermedades metabólicas.
- Sexo: Existen diferencias sexuales en la distribución de la grasa corporal y de la composición corporal, con las mujeres generalmente teniendo más grasa subcutánea y los hombres más grasa visceral. Esto puede influir en la susceptibilidad a la obesidad y en los patrones de acumulación de grasa.
- Genética: La predisposición genética juega un papel importante en la susceptibilidad individual a la obesidad. Se han identificado numerosos genes asociados con la regulación del peso corporal, el apetito y el metabolismo energético. Las variantes genéticas pueden influir en la respuesta al ejercicio, la dieta y otros factores ambientales.

- Sedentarismo: La falta de actividad física contribuye al desequilibrio energético al reducir el gasto energético y promover el almacenamiento de grasa. El sedentarismo está fuertemente asociado con un mayor riesgo de obesidad y enfermedades relacionadas.
- Comportamiento alimentario (interacción entre factores biológicos y emocionales): Los hábitos alimentarios poco saludables, influenciados por factores biológicos y emocionales, como el estrés, la ansiedad o la depresión, pueden llevar al consumo excesivo de alimentos ricos en calorías y al aumento de peso. La regulación del apetito y la saciedad está influenciada por sistemas neuroendocrinos complejos que pueden verse alterados por factores emocionales y biológicos.
- Determinados fármacos: Algunos medicamentos, como los antidepresivos, los antipsicóticos y los corticosteroides, pueden causar aumento de peso como efecto secundario. Esto puede ser el resultado de cambios en el metabolismo, el apetito y la actividad física.
- Disfunción hipotálamo-hipofisaria y enfermedades endocrinas: Alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario pueden afectar la regulación del apetito, el metabolismo y la distribución de la grasa corporal, contribuyendo a la obesidad. Además, enfermedades endocrinas como el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing o el hipogonadismo pueden causar aumento de peso.
- Cronodisrupción: Cambios en el ciclo sueño-vigilia, desfase horario y privación de sueño pueden alterar los ritmos circadianos y el metabolismo, lo que puede aumentar el riesgo de obesidad y trastornos metabólicos.
- Epigenética y programación fetal: La exposición a factores ambientales durante el desarrollo fetal puede tener efectos duraderos en la programación metabólica del feto, aumentando el riesgo de obesidad en la vida adulta. La desnutrición o la sobrealimentación materna, incluso en el periodo preconcepcional, pueden influir en la expresión génica y el metabolismo del feto.
- Enfermedad psiquiátrica y estrés: La enfermedad mental y el estrés crónico pueden influir en el comportamiento alimentario, los patrones de sueño, los niveles de actividad física y la respuesta hormonal, aumentando el riesgo de obesidad.
- Microbiota intestinal: La composición y función de la microbiota intestinal pueden influir en la regulación del apetito, el metabolismo de los nutrientes y la inflamación, afectando así el riesgo de obesidad. El predominio de ciertas bacterias, como Firmicutes sobre Bacteroidetes, se ha asociado con la obesidad y la resistencia a la pérdida de peso.
- Disruptores endocrinos: La exposición a sustancias químicas ambientales, como el bisfenol A, ftalatos, pesticidas e insecticidas, que pueden interferir con la función hormonal, se ha asociado con un mayor riesgo de obesidad y trastornos metabólicos.

- Patrón alimentario y ambiente obesogénico: El acceso fácil a alimentos procesados ricos en grasas y azúcares, combinado con un estilo de vida sedentario y un entorno urbano que promueve la alimentación poco saludable, puede favorecer el desarrollo de la obesidad. Un estatus socioeconómico desfavorable también puede limitar el acceso a alimentos saludables y opciones de ejercicio, aumentando el riesgo de obesidad (5,6).

En resumen, la obesidad es el resultado de una interacción compleja entre múltiples factores biológicos, genéticos, ambientales, sociales y comportamentales. Abordar la obesidad de manera efectiva requiere un enfoque integral que tenga en cuenta estos diversos factores y promueva cambios en políticas de salud pública, estilo de vida y prácticas clínicas.

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de las bases moleculares del balance energético. Este se basa en un sistema de retroalimentación, en el que el objetivo es mantener los depósitos energéticos estables. Para ello, las hormonas derivadas del tejido adiposo (leptina) o del tracto digestivo (CCK, grelina, PYY3-36), así como señales de tipo neuronal (mediadas por el nervio vago), actuarían como señales aferentes del sistema nervioso central. Cada una de estas señales aportaría información a partir de la cual se produciría la finalización de la comida en curso (saciedad) o el control de la ingesta de alimentos a más largo plazo.

La integración de estas señales se generaría fundamentalmente en el hipotálamo y en el núcleo del tracto solitario, situado en el tronco cerebral. En el hipotálamo dos tipos de neuronas situadas en el núcleo arcuato serían fundamentales en la integración de esta información. Por una parte, las neuronas que expresan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el Agouti (AgRP) y las que expresan la proopiomelanocortina (POMC).

A partir de ellas se desencadenaría una respuesta neuronal, en diversas áreas cerebrales, en la que intervienen distintos neurotransmisores, que finalmente condicionaría los cambios en la respuesta alimentaria y el gasto energético que restablecerían el balance energético. Esquemáticamente, en situaciones de balance energético negativo, la caída en la concentración plasmática de leptina llevaría a la activación de las neuronas NPY/AgRP y a la inhibición de las neuronas POMC del núcleo arcuato (7).

La activación de estas neuronas orexígenas llevaría a una respuesta compleja que incluye aspectos hormonales, de conducta y del sistema nervioso simpático que acabarían produciendo un aumento de la ingesta y una disminución del gasto energético.

Por contra, en situaciones de balance energético positivo el aumento en la concentración plasmática de leptina llevaría a la activación de las neuronas POMC y a la inhibición de las

neuronas NPY/AgRP del núcleo arcuato, lo que conduciría a una respuesta que se acabaría integrando en una disminución de la ingesta y un aumento del gasto energético (8).

#### 4. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

---

En el planteamiento operativo del tratamiento de la obesidad debe incluir como base principal cambios en el estilo de vida, para alcanzar pérdidas de peso entre el 5-10%, que puedan incidir en mejorías de comorbilidades y calidad de vida. Por ello, las medidas nutricionales y de ejercicio, constituyen un pilar principal educacional para entender lo que es una alimentación saludable (preferentemente patrón mediterráneo) y un ejercicio combinado (aeróbico y de resistencia) complementario para la preservación de la masa magra y mejoría cardiometabólica. Sin embargo, sabemos que estas pérdidas de peso no se prolongan más allá de 6-9 meses y que solamente 1 de cada 6 personas consigue perder más de un 10% de su peso inicial. Además, estas medidas, no son suficientes para poder alcanzar remisión de las principales comorbilidades o complicaciones de la obesidad que se sitúan por encima del 10-15% de pérdida de peso, por lo que parece razonable que el tratamiento farmacológico se ubique como un tratamiento combinado a los cambios del estilo de vida desde el primer momento, siendo prácticamente imprescindible para alcanzar estas cotas de éxito terapéutico (9).

Fundamental, los aspectos psicológicos, evitar estigmatización, mejorar la autoestima, la percepción real del peso, y terapia conductivo-conductuales y por último, cuando todo esto fracasa, disponemos del tratamiento quirúrgico, con diferentes técnicas como puedan ser el bypass o la reducción gástrica. La cirugía está indicada en paciente con obesidades mórbida y que sabemos que ya de entrada el resto de tto van a fracasar (10)

#### 5. FÁRMACOS PARA LA OBESIDAD

---

La historia de los fármacos empleados para el tratamiento de la obesidad tiene más de un siglo de recorrido. Pero, ha estado jalonada de incertidumbres, de efectos secundarios nocivos (taquicardias, nerviosismo, alteraciones conductuales, dependencia, problemas cardiacos...) que tras cada comercialización iba seguida, al poco tiempo de una retirada del fármaco. Se han empleado desde hormonas tiroideas o anfetaminas, a otros agentes con actividad anorexígena, con actividad central y/o periférica, generando diversos efectos secundarios (dinitrofenol, fenilpropalona, aminorex, mazindol, fenproporex, clobenzorex, benfluorex, dexfenfluramina, sibutramina, rimonabant, lorcaserina...). Hasta el año 2012 se disponía únicamente de los fármacos comercializados que aparecen en la tabla 1.

Fentermina (aprobada en 1959, únicamente en EE. UU.), es un agente noradrenérgico que inhibe el apetito y que está aprobado para su empleo en obesidad por un periodo máximo de 12 semanas.

Combinación de fentermina (3,75 a 15 mg) con topiramato a diferentes dosis (23 a 92 mg), aprobado en EE.UU. para el tratamiento de la obesidad, pero no en la Unión Europea debido a sus efectos adversos.

Orlistat se aprobó en 1998 para el tratamiento de la obesidad en Europa y EE. UU. Se trata de un derivado sintético de la lipostatina, procedente del hongo *Streptomyces toxytricini*. Su mecanismo de acción se ejerce a nivel periférico, inhibiendo a las lipasas gástricas y pancreáticas para impedir el 30% de la hidrólisis de las grasas a nivel gastrointestinal. En un metanálisis de 31 estudios, el tratamiento con orlistat, 120 mg 3 veces/día (11).

Combinación naltrexona-bupropion, aprobada su comercialización en Europa en 2015, bupropion es un inhibidor de la recaptación de los neuro transmisores dopamina y noradrenalina implicados en la regulación del apetito (acción anorexígena) y en los circuitos de recompensa hedónica (comida, alcohol, drogas...). Había sido aprobado previamente para la deshabituación tabáquica y como antidepresivo. Pero, como su acción inhibitoria del apetito es transitoria debido a un mecanismo de autorregulación mediado por una  $\beta$ -endorfina, la asociación sinérgica con naltrexona permite bloquear este opioide y mantener así la acción anorexígena del bupropion de manera prolongada. La administración combinada de bupropion (360 mg) y naltrexona (32 mg) (12 ).

Liraglutida es un análogo de la incretina GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) que se libera principalmente en las células L intestinales tras la ingesta de alimentos (junto al péptido YY y la oxintomodulina). La presencia de receptores de GLP1 se distribuyen ampliamente por diferentes órganos (cerebro, corazón, pulmones, páncreas, riñones, tracto gastrointestinal, hueso, músculo...), excepto en hígado. Su acción incretínica es la más conocida, siendo un fármaco de uso habitual en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2), a dosis de 1,2 a 1,8 mg/día, por vía subcutánea. Liraglutida ejerce una acción anorexígena, a nivel hipotalámico, actuando sobre las vías de las melanocortinas (Pro-opio-melanocortina), e inhibiendo simultáneamente a las neuronasorexígenas (Neuropéptido Y). También ejerce un enlentecimiento moderado y transitorio del vaciamiento gástrico que contribuye a implementar la sensación de plenitud y saciedad tras la ingesta (13).

Los estudios de escalamiento de dosis señalan que la máxima efectividad de liraglutida se produce a dosis superiores (3 mg) que las empleadas en la DM 2, consiguiendo pérdidas promedias de peso de 9.2% vs 3.1% con placebo en estudios preliminares en fase II, (13)

Semaglutida es un análogo agonista del receptor de GLP1, con una homología estructural del 94% con la molécula nativa. Un pequeño cambio conformacional en su estructura le permite unirse a la albúmina y evitar la degradación inmediata de la enzima DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV) que le garantizan un tiempo de vida media de una semana. Semaglutida 1 mg fue aprobada por la FDA en 2017 para el tratamiento exclusivo de la DM2 por su indudable efectividad como fármaco incretínico, para el control glucémico de la diabetes y de la pérdida ponderal asociada al empleo de esta molécula. Se verificó que existía una relación dosis-dependiente con la pérdida de peso (hasta una dosis máxima de 2,4 mg/semanal) (14).

TABLA I. FÁRMACOS ACTUALMENTE DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD APROBADOS POR LAS AGENCIAS REGULADORAS DE EE. UU. (FDA) Y EUROPA (EMA)		
Fármaco (dosis)	Año aprobación	Mecanismo de acción
Fentermina (15-30 mg)	1959 (FDA)	Agente noradrenérgico que inhibe el apetito
Orlistat (60-120 mg)	1988 (FDA y EMA)	Inhibidor de lipasas gástrica y pancreática, que limita la absorción de las grasas a un 30%
Fentermina (3,75-7,5-15 mg) + Topiramato (23-46-92 mg)	2012 (FDA)	Topiramato: inhibición de receptores de glutamato y activación del GABA
Bupropion (360 mg)- Naltrexona (16-32 mg)	2014 (FDA y EMA)	Bupropion: acción inhibidora de recaptación noradrenalina y dopamina. Naltrexona: perpetúa la acción $\alpha$ -MSH para prolongar la acción anorexígena sobre los receptores de melanocortina
Liraglutida 3 mg	2014 (FDA y EMA)	Agonista del receptor de GLP1
Semaglutida 2,4	2020 (FDA) 2022 (EMA)	Agonista del receptor de GLP1 (liberación prolongada)

Adapación (10).

A partir del conocimiento de las acciones de péptidos que regulan el apetito, en especial los procedentes del tracto gastrointestinal; de neurotransmisores hipotalámicos-SNC, la termogénesis, etc., el panel de potenciales productos para investigar son numerosos.

## 6. HORMONAS GASTROINTESTINALES

Un bolo de glucosa administrado por vía oral tendrá un mayor efecto estimulante sobre la liberación de insulina que la misma cantidad administrada por vía intravenosa. Esta observación, junto con otros hallazgos, apunta a una amplificación del efecto estimulador normal de la glucosa administrada oralmente mediada por el tracto gastrointestinal, conocido como efecto incretina (15).

También actúan (las hormonas gastrointestinales) como un sistema de alerta temprana, informando al páncreas ante la afluencia de absorción de nutrientes. De hecho, ahora se sabe que varias moléculas originalmente descritas como hormonas gastrointestinales juegan un papel crucial en la regulación del metabolismo, por acciones no solo en el tracto gastrointestinal que influyen en los procesos de absorción, sino también en el páncreas y el hígado, por lo que juegan un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos, el hambre y la saciedad (16).

Las hormonas gastrointestinales que estimulan la producción de insulina y la masa de las células  $\beta$  (por ejemplo, por proliferación celular) incluyen a hormonas bien establecidas como gastrina y colecistoquinina que están implicadas principalmente en la regulación de los procesos de digestión (secreción ácida en el estómago y secreción enzimática del páncreas exocrino respectivamente), así como al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP, también conocido como polipéptido insulínico dependiente de la glucosa).

Estas hormonas se conocen como incretinas, que son hormonas gastrointestinales que estimulan la secreción de insulina (16).

El GLP-1 se forma por empalme alternativo del gen pre-proglucagón. Es secretada por las células L del intestino delgado, y estimula la liberación de insulina en respuesta a los alimentos. Es responsable del efecto incretina que describe la influencia de la glucosa en la liberación de insulina por medios indirectos. Cuando la glucosa se administra por vía oral, hay una estimulación mucho mayor de la liberación de insulina que cuando la misma cantidad de glucosa se administra por vía intravenosa (17).

Así, las células beta pancreáticas liberan insulina en respuesta a glucosa como componente de una comida, pero también debido a la liberación de GLP-1.

Esta propiedad de la célula beta se utiliza en el tratamiento de la diabetes tipo 2 mediante el uso de análogos de GLP-1 tales como exenatida y liraglutida, entre otros.

Además de su papel como incretina, GLP-1 también tiene un papel en el control del apetito. GLP-1 es un factor de saciedad (sensación de plenitud). GLP-1 es, por tanto, uno de los péptidos del llamado sistema cerebro-intestinal, y parece reducir la ingesta. El bloqueo de los receptores GLP-1 en el hipotálamo aumenta la alimentación, lo que confirma que el GLP-1 endógeno es importante en la reducción de la ingesta de alimentos y la estimulación de la saciedad (18).

Un tercer papel de GLP-1 es que parece reducir el vaciamiento gástrico, y por lo tanto aumenta el tiempo de tránsito en el intestino. Por lo tanto, GLP-1 tiene al menos tres efectos diferentes

cuando se administra: aumenta la liberación de insulina (el efecto incretina), inhibe la alimentación a nivel del hipotálamo y aumenta la saciedad, y ralentiza el vaciado gástrico.

El uso de análogos de GLP-1 como exenatida y liraglutida tienen como efectos la pérdida de peso y el control de la glucemia, por lo que son fármacos útiles en pacientes con diabetes tipo 2. El uso de insulina exógena en pacientes con diabetes tipo 2 causa un aumento del apetito y del peso, por lo que los análogos de GLP-1 constituyen actualmente una herramienta terapéutica para los diabéticos de tipo 2 (16).

## 7. FUTUROS TRATAMIENTOS PARA LA OBESIDAD

---

Está comenzando una nueva era en la atención de la obesidad, ya que en los próximos años podrían estar disponibles múltiples farmacoterapias eficaces para la obesidad con diferentes mecanismos de acción y vías de administración.

A continuación, analizamos las farmacoterapias para la obesidad centradas en moléculas basadas en hormonas enteropancreáticas y evaluamos los datos de ensayos clínicos de fase temprana y tardía sobre su seguridad y eficacia en pérdida de peso en personas obesas.

### Agonistas del receptor de GLP-1

Se han aprobado liraglutida subcutánea de 3 mg (una vez al día) y semaglutida de 2,4 mg (una vez a la semana)(14) para el tratamiento de la obesidad y actualmente se está evaluando una dosis más alta de semaglutida subcutánea (7,2 mg una vez a la semana) en un ensayo de fase 3 (19).

Semaglutida oral 50 mg, un ensayo de fase 3 de 68 semanas (OASIS-1) evaluó la seguridad y eficacia de 50 mg de semaglutida oral una vez al día frente a placebo cuando se combina con una intervención de estilo de vida de intensidad moderada. La semaglutida oral de 50 mg dio como resultado una pérdida de peso del 17,4 % en comparación con el 1,8 % con placebo, con mejoras en múltiples factores de riesgo cardiometabólico (20).

Orforglipron es un arGLP-1 (molécula pequeña) no peptídico, oral, que se administra una vez al día y que interactúa con el receptor de GLP-1 de una manera ligeramente diferente en comparación con el GLP-1 nativo. Más específicamente, orforglipron es un potente agonista parcial de los receptores de GLP-1 que está sesgado hacia la activación de la proteína G sobre el reclutamiento de  $\beta$ -arrestina en el receptor de GLP-1 (21). Orforglipron está bajo evaluación para el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2 y puede proporcionar una alternativa competitiva a la semaglutida oral, con una administración menos onerosa, ya que no requiere tomarse en ayunas (22).

De manera similar al arGLP-1 inyectable, los EA más comunes con el arGLP-1 oral fueron gastrointestinales, cuya gravedad fue de leve a moderada.

### **Otras hormonas enteropancreáticas y combinación de hormonas enteropancreáticas en el manejo de la obesidad**

Actualmente se están investigando numerosas hormonas enteropancreáticas [GIP, glucagón, amilina y péptido YY (PYY) y antagonistas de GIP] con diversas acciones metabólicas, ya sea solas o en combinación con arGLP-1, con el objetivo de mejorar y /o complementar el efecto del agonismo de GLP-1 sobre el peso y el metabolismo (23). La idea de combinar terapias basadas en hormonas enteropancreáticas para el tratamiento de la obesidad está respaldada por la eficacia de la cirugía bariátrica en la pérdida de peso, una intervención que conduce a un aumento de los niveles posprandiales de múltiples hormonas enteropancreáticas (31, 32). Además, los ensayos clínicos preclínicos y de fase inicial han confirmado el potencial terapéutico de las combinaciones de hormonas enteropancreáticas en la obesidad y/o complicaciones metabólicas como la diabetes tipo 2 (33).

### **Agonistas dobles GLP-1 y GIP**

Tirzepatida es un AR dual unimolecular, subcutáneo, administrado una vez a la semana (GLP-1 y GIP) que tiene una afinidad de unión al receptor GIP comparable al GIP nativo y una afinidad 5 veces menor al receptor GLP-1 que la del GLP-1 nativo.

El programa SURMOUNT de fase 3 evaluó la seguridad y eficacia de tirzepatida como tratamiento de la obesidad y el medicamento ahora ha sido aprobado (noviembre de 2023) para el control del peso crónico por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (27, 28). En SURMOUNT-1, 72 semanas de tirzepatida indujeron una pérdida de peso media de 16 a 22,5 % en personas sin diabetes en comparación con 2,4 % con placebo, sin signos de estancamiento del peso, lo que sugiere que puede haber más pérdida de peso con el uso a largo plazo (27).

### **Agonistas del GLP-1 y antagonista del GIP**

El antagonismo del GIP también es un tratamiento potencial para la obesidad, ya que en estudios preclínicos mejoró el perfil metabólico y redujo la ingesta de alimentos (29, 30). Una posible explicación para los efectos similares sobre el peso tanto del agonismo como del antagonismo de GIP es la posible desensibilización de los receptores de GIP por la exposición a agonistas de GIP (31).

### Coagonistas de GLP-1 y glucagón

El glucagón es secretado por las células a pancreáticas y el principal sitio fisiológico de acción es el hígado para aumentar la producción hepática de glucosa (32). El agonismo del glucagón también reduce la ingesta de alimentos (33) y aumenta el gasto energético (34), lo que sugiere que podría promover la pérdida de peso.

### Agonistas triples con GLP-1, GIP y glucagón

Dada la eficacia y los beneficios de la tirzepatida dual arGLP-1/GIP y del dual arGLP-1/glucagón, un agonista triple dirigido a los tres receptores (GLP-1/GIP/glucagón) puede dar como resultado una pérdida de peso y un control glucémico superiores que agonistas duales. De hecho, en modelos preclínicos, retatrutida, un triple agonista (GLP-1/GIP/glucagón), dio como resultado una mayor pérdida de peso y un mejor perfil de glucosa en comparación con tirzepatida a través de un mayor gasto energético y una reducción de la ingesta de calorías (35, 36).

La retatrutida se administra una vez a la semana y es más potente en los receptores GIP humanos y menos potente en los receptores GLP-1 y glucagón (35). En un estudio de fase 2 en personas con obesidad (sin diabetes tipo 2), retatrutida (dosis de 1 a 12 mg) produjo una pérdida de peso dosis dependiente de hasta el 24,2 % al final del período de tratamiento de 48 semanas, en comparación con el 2,1 % con placebo. (36). A las 48 semanas, se había producido una pérdida de peso de  $\geq 25\%$  en 36 a 48% de las personas con las dosis de 8 mg y 12 mg en comparación con quien recibió placebo. Se alcanzó un mayor porcentaje de pérdida peso corporal con retatrutida entre los participantes con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> y entre las mujeres. También se observaron mejoras marcadas en el perfil lipídico y la presión arterial en comparación con el placebo (36).

## 8. CONCLUSIONES

---

El aumento de los índices de obesidad es exponencial y están poniendo a prueba a los sistemas sanitarios y las economías de todo el mundo.

Las causas de obesidad no son todavía del todo claras, pero se ha avanzado mucho en los últimos 20 años.

Los nuevos tratamientos para la obesidad son muy prometedores, y ofrecen una solución importante para estos pacientes con obesidad y con factores de riesgo, pero nos enfrentamos a algunos desafíos, como son:

Debemos enfatizar en priorizar los cambios en el estilo de vida que van a ser la clave para que estos tratamientos sean efectivos, y no quedarnos solo en la propuesta de la cirugía y la medicación como únicas propuestas.

Debemos basarnos en un enfoque integral con dieta, ejercicio y terapia conductual, que es crucial para la salud a largo plazo y, sobre todo, el mantenimiento del peso.

Y hemos visto presiones en la cadena de suministro a medida que ha aumentado la demanda, por lo que debemos asegurarnos de que nuestra cadena de suministro pueda hacerlas frente y, sobre todo, establecer mecanismos para que se haga un uso adecuado de estos medicamentos. Tanto a nivel de todos los profesionales como a nivel de las farmacias, su utilización siempre debe ser bajo prescripción médica.

Otro de los desafíos al que nos enfrentamos es que, una vez alcanzado el peso objetivo, se requiere de un tratamiento de mantenimiento ¿ofrece la industria farmacéutica? ¿proponen posologías a largo plazo, cada mes, dos meses? Se necesitan más estudios.

El seguimiento de los efectos a largo plazo. Por muy interesantes que sean los nuevos tratamientos, debemos estar atentos a los posibles efectos a largo plazo. Necesitamos más datos.

Los tratamientos innovadores, tienen un precio altísimo y ¿cómo podemos garantizar que sean rentables y accesibles para todas las personas que lo puedan necesitar?

¿Podrán ser una alternativa a la cirugía, con menores riesgos y menor coste?

Y si podemos ir más allá y poder utilizarlos como tratamiento preventivo de la Diabetes, adelantarnos a la aparición de la enfermedad, apostando por la medicina preventiva.

---

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Obesity and Overweight (Internet). Ginebra: WHO fact sheet; 2015. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/)
2. WORLD OBESITY FEDERATION, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
3. OECD. Obesity update. OCDE (Internet). 2014. <http://www.oecd.org/health/Obesity-Update-2014.pdf>
4. GUTIÉRREZ-FISAC JL, GUALLAR-CASTILLÓN P, LEÓN-MUÑOZ LM, GRACIANI A, BANEGAS JR, RODRÍGUEZ-ARTALEJO F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev* (Internet). 2012 Apr; 13(4): 388-92.

5. LECUBE A, MONEREO S, RUBIO MÁ, MARTÍNEZ-DE-ICAYA P, MARTÍ A, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr* (Internet). 2017;64 Supl 1:15-22. [http://www.seedo.es/images/site/ENDONU\\_820.pdf](http://www.seedo.es/images/site/ENDONU_820.pdf)
6. BRAY GA. Obesity in adults: etiology and natural history. *UpToDate* (Internet). 2017.
7. TÉBAR FJ, GARAULET M, GARCÍA MD. Regulación del apetito: nuevos conceptos. *Rev Esp Obes* (Internet). 2003;1:13-20.
8. ARRIZABALAGA JJ, CALAÑAS-CONTINENTE A, VIDAL J, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinol Nutr* (Internet). 2003; 50(Supl 4): 1-38.
9. DURRER SCHUTZ D, BUSETTO L, DICKER D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019; 12: 40-66.
10. RUBIO HERRERA, MA. Nuevas aproximaciones farmacológicas al tratamiento de la obesidad. *Nutr Clin Med* 2022; XVI (3): 179-194).
11. RUCKER D, PADWAL R, LI SK, CURIONI C, LAU DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335 (7631): 1194-1199.
12. GREENWAY FL, WHITEHOUSE MJ, GUTTADAURIA M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2009;17:30-39
13. ASTRUP A, CARRARO R, FINER N, HARPER A, KUNESOVA M, LEAN MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843-854.
14. WILDING JPH, BATTERHAM RL, CALANNA S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002.
15. NAUCK M, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986; 29(1): 46-52.
16. STEINER D, RHODES C, PHILIPSON LH, BELL GI, CHAN SJ. Biosynthesis, processing, and secretion of the islet hormones: insulin, islet amyloid polypeptide (Amylin), glucagon, somatostatin, and pancreatic polypeptide. En: *Endocrinology: adult and pediatric*. 7<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2016. p. 527-545.
17. MEIER J. Insulin secretion. En: *Endocrinology: adult and pediatric*. 7<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2016. p. 546-555.

18. LAYCOCK J, MEERAN K. The islets of Langerhans and their hormones. En: Integrated Endocrinology. 1ª ed. Reino Unido: Willey-Blackwell; 2013. p. 303-323.
19. HERRILL CH, HWANG AY. The pursuit of optimal semaglutide dosing in type 2 diabetes continues. Lancet. 2023;402:668–9.
20. THETHI TK, PRATLEY R, MEIER JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: the PIONEER program. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1263–77.
21. KAWAI T, SUN B, YOSHINO H, FENG D, SUZUKI Y, FUKAZAWA M, et al. Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117:29959–67.
22. FRIAS JP, HSIA S, EYDE S, LIU R, MA X, KONIG M, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. Lancet. 2023;402:472–83.
23. MELSON E, ALEXANDER A, MIRAS D, PAPAMARGARITIS D. Future therapies for obesity. Clinical Medicine. 2023;23:337–46.
24. DRUCKER DJ. Evolving concepts and translational relevance of enteroendocrine cell biology. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:778–86.
25. PAPAMARGARITIS D, LE ROUX CW. Do gut hormones contribute to weight loss and glycaemic outcomes after bariatric surgery? Nutrients. 2021;13:1–28.
26. BAGGIO LL, DRUCKER DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. Mol Metab. 2021;46:101090.
27. ASTREBOFF AM, ARONNE LJ, AHMAD NN, WHARTON S, CONNERY L, ALVES B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387:205–16.
28. GARVEY WT, FRIAS JP, JASTREBOFF AM, LE ROUX CW, SATTAR N, AIZENBERG D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402:613–26.
29. BOYLAN MO, GLAZEBROOK PA, TATALOVIC M, WOLFE MM. Gastric inhibitory polypeptide immunoneutralization attenuates development of obesity in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015;309:E1008–18.
30. KILLION EA, LU SC, FORT M, YAMADA Y, VENIANT MM, LLOYD DJ. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor therapies for the treatment of obesity, do agonists = antagonists? Endocr Rev. 2020;41:bnz002.

31. MOHAMMAD S, PATEL RT, BRUNO J, PANHWAR MS, WEN J, MCGRAW TE. A naturally occurring GIP receptor variant undergoes enhanced agonist-induced desensitization, which impairs GIP control of adipose insulin sensitivity. *Mol Cell Biol.* 2014;34:3618–29.
32. HABEGGER KM, HEPPNER KM, GEARY N, BARTNESS TJ, DIMARCHI R, TSCHÖP MH. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:689–97.
33. CEGLA J, TROKE RC, JONES B, THARAKAN G, KENKRE J, MCCULLOUGH KA, et al. Coinfusion of low-dose GLP-1 and glucagon in man results in a reduction in food intake. *Diabetes.* 2014;63:3711–20.
34. SALEM V, IZZI-ENGBEAYA C, COELLO C, THOMAS DB, CHAMBERS ES, COMNINOS AN, et al. Glucagon increases energy expenditure independently of brown adipose tissue activation in humans. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:72–81.
35. COSKUN T, URVA S, ROELL WC, QU H, LOGHIN C, MOYERS JS, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab.* 2022;34:1234–1247.e9.
36. JASTREBOFF AM, KAPLAN LM, FRÍAS JP, WU Q, DU Y, GURBUZ S, et al. Triple hormonereceptor agonist retatrutide for obesity — A phase 2 trial. *N Engl J Med.* 2023;389:514–26.