



# La revolución terapéutica en torno a la obesidad

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### I. Justificación

### II. Introducción

### III. Epidemiología y aspectos sociodemográficos

- Hábitos saludables para la prevención: dieta y ejercicio

### IV. Etiopatogenia

### V. Tratamiento

- Farmacoterapia
  - Inhibidores de la lipasa: orlistat
  - Naltrexona/bupropión
  - Agonistas del receptor de GLP-1
  - Agonistas duales del receptor de GLP-1 y de GIP
  - Otros efectos con potencial terapéutico de los arGLP-1
  - Perfil de seguridad
  - Un riesgo adicional: la banalización del tratamiento de la obesidad
  - Perspectivas de futuro en la farmacoterapia de la obesidad
- Medidas no farmacológicas
  - Dieta
  - Ejercicio físico
  - Cirugía
  - Otros procedimientos no quirúrgicos

### VI. El papel asistencial del farmacéutico

### VII. Bibliografía

## JUSTIFICACIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial cuya prevalencia ha experimentado un notable y preocupante crecimiento en las últimas décadas, convirtiéndose en una de las grandes epidemias del siglo XXI. Con el objetivo de reivindicar una mayor concienciación social y ofrecer visibilidad a esta enfermedad, cada 4 de marzo se celebra el **Día Mundial Contra la Obesidad**.

Definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un exceso de grasa corporal perjudicial para la salud, el índice de masa corporal (IMC) se ha considerado tradicionalmente como la herramienta más útil para su valoración. No obstante, hoy en día se asume que el IMC tiene limitaciones, pues no distingue entre masa muscular y grasa. Por ello, se han propuesto medidas complementarias, como la determinación directa de la masa grasa y la medición del perímetro de la cintura con el objetivo de lograr un diagnóstico más preciso.

A nivel epidemiológico, la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado de manera alarmante en las últimas tres décadas –se habría más que duplicado desde 1990–, afectando a más del 40 % de la población adulta, es decir, a aproximadamente 2500 millones de personas en todo el mundo. Esto tiene importantes implicaciones sociales y económicas, como consecuencia del impacto de la obesidad sobre la calidad de vida, la productividad y la incidencia de comorbilidades como la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer y trastornos psicológicos.

El desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico es el motor fundamental de esta condición. Factores ambientales como la disponibilidad de alimentos hipercalóricos y la reducción de la actividad física promueven la ganancia excesiva de peso y enfatizan la importancia de establecer hábitos saludables, sin olvidar el papel determinante de la predisposición genética y de los factores biológicos.

En todo caso, el organismo humano cuenta con un complejo sistema neurohumoral que regula

el apetito y el gasto energético, en el que intervienen el sistema nervioso central, el tejido adiposo y el aparato digestivo, mediante mediadores como la leptina, la insulina y diversas incretinas (GLP-1 y GIP), entre otros. Los avances en el conocimiento de estos factores han sido decisivos para optimizar los tratamientos farmacológicos. Durante años, se recurrió a fármacos anorexígenos basados en derivados de la anfetamina, cuyos riesgos cardiovasculares y potencial de abuso llevaron a su retirada. Posteriormente, se desarrollaron alternativas como los inhibidores de la lipasa (orlistat) que actúan reduciendo la absorción de grasas y, más recientemente, la revolución terapéutica de la obesidad ha venido de la mano de los agonistas del receptor de GLP-1, como liraglutida y semaglutida, inicialmente diseñados para la diabetes, pero que han demostrado una notable eficacia en la reducción del peso corporal. A ellos se ha sumado tirzepatida, primer agonista dual de los receptores de GLP-1 y GIP, con resultados que incluso mejoran los de sus predecesores. Estos fármacos actúan potenciando la sensación de saciedad, enlenteciendo el vaciado gástrico y ejerciendo beneficios adicionales sobre numerosos parámetros clínicos, por ejemplo, a nivel cardiovascular, renal o hepático.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos desea sumarse, en este Día Mundial, a la reivindicación de un estilo de vida saludable que permita revertir la tendencia epidemiológica creciente de las últimas décadas. El presente informe revisa en profundidad los principales aspectos etiopatogénicos, epidemiológicos y clínicos de la obesidad. También se detallan las opciones de tratamiento, con especial atención al punto de inflexión que ha supuesto la incorporación de los agonistas del receptor de GLP-1. Finalmente, se destaca la significativa función asistencial de los profesionales farmacéuticos para con las personas que sufren obesidad, desde la prevención mediante el fomento de hábitos saludables hasta el seguimiento farmacoterapéutico, con el fin de alcanzar y mantener un peso adecuado.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica compleja con una elevada prevalencia en todo el mundo. Definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un *exceso de grasa corporal que puede perjudicar la salud*, la obesidad ha pasado de ser considerada un problema minoritario a convertirse en una de las principales preocupaciones de salud pública a nivel global. Según los datos más recientes de la OMS, correspondientes al año 2022, alrededor de 2500 millones de adultos tienen sobrepeso, de los cuales al menos 890 millones padecen obesidad<sup>1</sup>. Esta situación refleja un aumento alarmante de su prevalencia en las últimas décadas –se habría más que duplicado desde 1990–, impulsado por cambios significativos en los patrones alimentarios, la reducción de la actividad física y la abundancia de entornos y contextos que fomentan estilos de vida sedentarios.

La obesidad se ha definido tradicionalmente en base al **índice de masa corporal** (en adelante, IMC), que relaciona la masa corporal de una persona con su estatura. Así, valores de  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  son indicativos de sobrepeso, mientras que valores  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  se consideran propios de la obesidad, correspondiendo una determinación  $< 35 \text{ kg/m}^2$  con la obesidad de grado I; con obesidad de grado II cuando es  $< 40 \text{ kg/m}^2$ ; y con obesidad de grado III o mórbida cuando alcanza o supera esta última cifra.

No obstante, el IMC es una medida indirecta de la grasa corporal cuyas cifras no siempre reflejan con precisión un exceso de la masa lipídica –es el caso, por ejemplo, de atletas u otros deportistas con elevados niveles de musculación, en los que la masa muscular incrementa el IMC–. Por ello, aunque el IMC sigue empleándose de forma rutinaria en la práctica clínica habitual, la determinación directa de la masa grasa constituye una medida más precisa de la situación fisiológica del individuo y, en este sentido, la Sociedad Española para el Estudio

de la Obesidad (SEEDO) define la obesidad como un porcentaje de masa grasa superior al 25 % en hombres y al 33 % en mujeres. Otra alternativa al IMC –o, más exactamente, otra determinación complementaria en el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad– la constituye la medición del perímetro de la cintura, con unos límites de normalidad situados en hasta 94 cm en hombres y hasta 80 cm en mujeres.

Recientemente, un panel de 58 expertos de distintas especialidades médicas ha publicado un informe en la prestigiosa revista científica *The Lancet* (Rubino *et al.*, 2025) con el objetivo de establecer una definición de la **obesidad clínica** en base a criterios objetivos. De este modo, han definido la obesidad clínica como una enfermedad crónica y sistémica que se caracteriza por la presencia de alteraciones de la función de tejidos, órganos o en la persona en general como consecuencia de un exceso de la masa grasa (adiposidad). El diagnóstico de la obesidad clínica requiere la presencia de ambos o al menos uno de los siguientes criterios: disfunción tisular u orgánica relacionada con la obesidad (por ejemplo, la presencia de signos o síntomas en un órgano o tejido o de anomalías de laboratorio (**Figura 1**)); o un impacto significativo en las actividades de la vida cotidiana asociado a los efectos específicos de la obesidad sobre la movilidad y otras actividades rutinarias (como el aseo o la alimentación). La obesidad clínica puede conducir a daños orgánicos graves, ocasionando complicaciones que pueden llegar a poner en riesgo la vida (por ejemplo, infarto de miocardio, ataque cerebrovascular o insuficiencia renal). Por su parte, se definiría la **obesidad preclínica** como un estado de exceso de adiposidad en el que la función de tejidos y órganos está preservada, si bien existe un riesgo incrementado respecto a la población general de desarrollar obesidad clínica y otras enfermedades no transmisibles (como diabetes tipo 2, algunos tipos de cáncer o problemas de salud mental).

<sup>1</sup> Disponibles en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

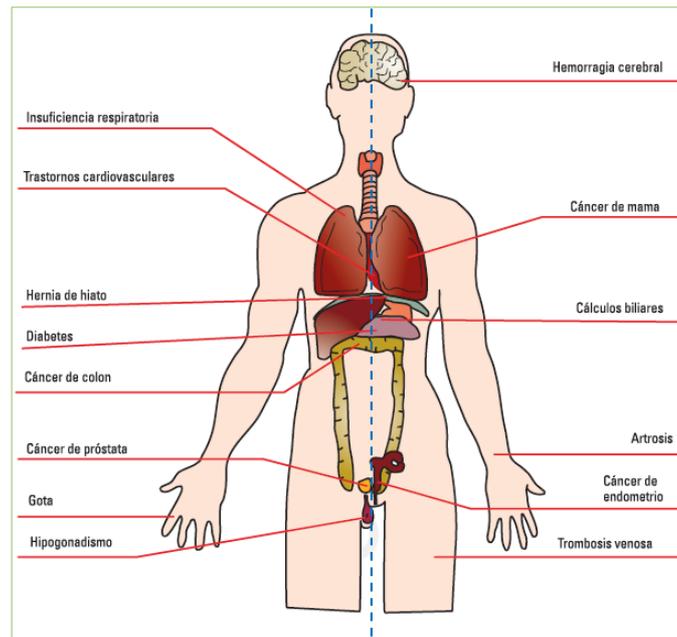


Figura 1. Principales enfermedades asociadas a la obesidad. Tomada de (Díez *et al.*, 2019).

El citado panel de expertos recomienda que el IMC se use únicamente como una medida subrogada poblacional del riesgo para la salud, en estudios epidemiológicos o con objetivos de cribado, pero no como una medida directa de la salud de un individuo. No obstante, en personas con un IMC muy elevado –correspondiente a obesidad mórbida– se podría asumir de forma pragmática la presencia de un exceso de masa grasa.

En relación con la definición de la obesidad cabe considerar adicionalmente dos conceptos que hacen referencia a un distinto patrón de distribución de la grasa corporal: la **obesidad androide, central o abdominal**, cuando la grasa se acumula principalmente en el abdomen, asociándose a un mayor riesgo metabólico; y la **obesidad ginecoide o periférica**, cuando la grasa se acumula en mayor medida en muslos y caderas, con un menor impacto metabólico.

En cualquier caso, la obesidad se relaciona con una gran cantidad de comorbilidades y discapacidad, así como con consecuencias negativas que afectan drásticamente a la calidad de vida de las personas que la padecen, en varios planos:

- Salud: se ha descrito que implica un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares,

algunos tipos de cáncer, intolerancia a la glucosa y resistencia insulínica, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia, esteatosis hepática, colestiasis, apnea del sueño, flujo sanguíneo cerebral reducido, trastornos menstruales, problemas óseos y articulares, hiperuricemia y gota.

- Psicosociales: estigma social, discriminación, acoso escolar, marginación social, baja autoestima, imagen corporal negativa y depresión.

- Funcionales: desempleo, discapacidad, baja condición física, absentismo escolar o laboral, exclusión para acceder a ciertos empleos públicos (cuerpo de bomberos, policía, etc.), productividad reducida o resultados académicos desfavorables.

De este modo, el impacto de la obesidad trasciende el ámbito sanitario, y la convierte un desafío también económico y social. Más allá de la asociación de la obesidad con el mencionado riesgo incrementado de numerosas enfermedades, el coste de la atención sanitaria y la pérdida de productividad debida a la obesidad representan una carga financiera sustancial para los sistemas de salud y las economías nacionales, alcanzando un coste de prácticamente un billón de dólares americanos anuales ( $10^{12}$  \$/año) a nivel global (OMS, 2023).

## EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS

La obesidad se considera uno de los problemas de **salud pública** más importantes en la sociedad actual y conlleva un destacado gasto sanitario debido a las implicaciones de las enfermedades con las que se asocia y a las que acompaña. Además, su relevancia epidemiológica a nivel mundial tiene una tendencia creciente evidente y aunque anteriormente se veía como un problema limitado a países de ingresos altos, hoy en día –aunque en menor medida– también es prevalente en países de ingresos medios y bajos.

Los aproximadamente 2500 millones de adultos mayores de 18 años con sobrepeso representan más del 40 % de la población adulta mundial. Desde 1990, la prevalencia de la obesidad se ha más que duplicado entre los adultos y se ha cuadruplicado entre los adolescentes. Además, en 2022, se estimó que 37 millones de niños menores de 5 años y más de 390 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tenían sobrepeso u obesidad.

Pero la distribución geográfica de la obesidad muestra variaciones significativas (**Tabla 1**). Mientras que en las regiones de Asia Sudoriental y África la prevalencia de sobrepeso es del 31 %, en la Región de las Américas alcanza el 67 %. Este aumento global se atribuye a cambios en los patrones alimentarios, con una mayor ingesta de alimentos hipercalóricos y una disminución de la actividad física debido a la naturaleza sedentaria de muchas formas de trabajo y ocio. Y Europa no es ajena a esta tendencia ascendente. Según el "Informe Regional Europeo sobre la Obesidad 2022" de la OMS, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en adultos se encuentra en el entorno del 60 % en la Región Europea de la OMS (OMS, 2022).

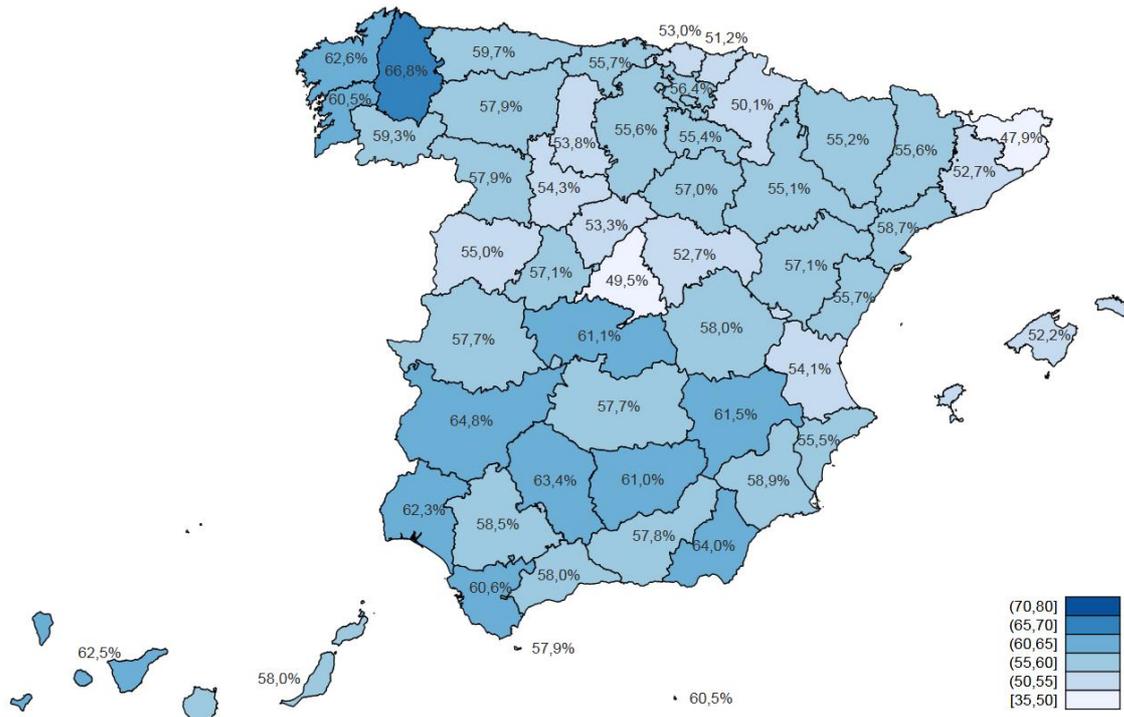
Los datos más recientemente disponibles<sup>2</sup>, correspondientes al año 2022, sitúan la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la Unión Europea en el 50,6 % de la población de 16 o más años (**Figura 2**), encontrándose España en la media comunitaria (50,4 %).

**Tabla 1.** Estimaciones de la prevalencia de sobrepeso y obesidad por región de la OMS. Adaptada de (FMO, 2024).

Región OMS	2020	2025	2030	2035
África	35 %	39 %	43 %	47 %
Mediterráneo Oriental	51 %	54 %	57 %	61 %
Europa	63 %	66 %	68 %	71 %
Américas	67 %	71 %	74 %	77 %
Asia Sudoriental	26 %	30 %	34 %	39 %
Pacífico Occidental	36 %	41 %	46 %	51 %

<sup>2</sup> Disponibles en: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight\\_and\\_obesity\\_-\\_BMI\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics).





**Figura 3.** Prevalencia del exceso de peso en España de acuerdo con los datos del estudio ENE-COVID. Tomada de (AESAN *et al.*, 2023).

El impacto de la obesidad debe contextualizarse, además, teniendo en cuenta que esta se asocia con un notable **incremento del riesgo de padecer otras enfermedades**. Es el caso, por ejemplo, de la **diabetes tipo 2**, debido a mecanismos como un incremento de la resistencia a la insulina o un estado crónico de inflamación asociado a la liberación de determinadas citoquinas –como el TNF-alfa– por parte de los adipocitos. Además, la obesidad también se asocia con un mayor riesgo de dislipidemia que, al igual que la diabetes, incrementa el riesgo de sufrir **enfermedades cardiovasculares**.

La obesidad se ha identificado también como un factor de riesgo significativo para varios tipos de cáncer, como el cáncer de hígado, de colon o de páncreas, que puede ser incluso mayor cuando la obesidad se padece desde edades tempranas. En un metaanálisis (García *et al.*, 2019) se observó que aquellas personas que sufrían obesidad en la juventud (antes de los 25 años de edad) presentaban un incremento del riesgo de sufrir cáncer colorrectal a partir de los 34 años que alcanzaba el 39 % en hombres y el 19 % en mujeres.

Como se ha sugerido previamente, la distribución a nivel poblacional de la obesidad no es uniforme, sino que en su análisis cabe

considerar distintas variables que permiten profundizar en la comprensión de los factores socioculturales que influyen en las diferencias observadas entre distintos grupos demográficos.

Por ejemplo, la relación entre la **edad** y la obesidad es compleja. La **obesidad infantil** se ha incrementado en las últimas décadas debido en parte al establecimiento de estilos de vida sedentarios marcados por la proliferación de dispositivos tecnológicos que han contribuido a una reducción del tiempo dedicado a las actividades al aire libre, generalmente asociadas con un mayor nivel de actividad física. No obstante, en los últimos años se habría producido un descenso en la prevalencia del exceso de peso en población infantil en España, de acuerdo a los datos del estudio ALADINO (AESAN, 2024). En su edición de 2023, cuantifica esta prevalencia en niños de 6 a 9 años en el 36,1 %, con un descenso de 4,5 puntos porcentuales desde 2019.

Durante la edad adulta, los cambios metabólicos y las responsabilidades laborales pueden influir en un menor gasto energético y en una consiguiente ganancia de peso, algo que se acentúa en personas de edad avanzada.

Por su parte, las diferencias por **sexo** en la obesidad y el sobrepeso están influenciadas por factores biológicos, sociales y culturales. Las mujeres y los hombres tienen diferentes patrones de acumulación de grasa, diferentes respuestas hormonales y diferentes estándares en relación con la actividad física, la dieta y la percepción social. Es importante mencionar que tradicionalmente ha existido una presión social significativa para cumplir con ciertos cánones de belleza, que a menudo se asocian con un cuerpo delgado. Esto puede llevar a un mayor riesgo de trastornos alimentarios, dietas restrictivas y, en algunos casos, a una mayor preocupación por el peso corporal. Relacionado con esto, las mujeres tienden a estar más involucradas en dietas restrictivas debido a la presión social por cumplir con estos cánones de belleza.

Los **factores socioeconómicos** y el **nivel educativo** están fuertemente relacionados con la obesidad. Por un lado, es clave el acceso a la información sobre una dieta equilibrada y el establecimiento de hábitos saludables. Pero, además, los alimentos frescos saludables como frutas, verduras o pescado suelen ser más caros que los alimentos procesados y ultraprocesados, habitualmente ricos en grasas poco saludables y más calóricos.

### Hábitos saludables para la prevención: dieta y ejercicio

Desde el punto de vista de la salud, la recomendación general para cualquier persona, pero especialmente para aquellas que sufren obesidad o sobrepeso, es la de mantener unos hábitos adecuados en relación tanto con alimentación como con el ejercicio físico (regular). La manera más eficaz de prevenir la malnutrición –incluidos el sobrepeso y la obesidad– es adherirse a una dieta equilibrada, de forma que la combinación de alimentos proporcione la energía y los nutrientes esenciales para satisfacer los requerimientos de la persona, evitando tanto las deficiencias como los excesos. Como se ha indicado, los alimentos deben ser

variados, siendo el aporte de energía y nutrientes acorde a la edad, sexo y actividad de la persona. Preferentemente, la dieta debe resultar agradable para la persona y estar elaborada en función de los hábitos y alimentos del lugar de residencia, así como de las posibilidades económicas del consumidor y de la disponibilidad de los alimentos, pues estos factores favorecerán el mantenimiento a lo largo del tiempo.

Son muy diversas las fuentes bibliográficas en que pueden encontrarse **consejos específicos para prevenir la obesidad**. Podemos destacar aquí los siguientes, que han demostrado un beneficio inequívoco.

En relación con la actividad física:

- Incluir el ejercicio –acorde a las condiciones de salud y posibles recomendaciones médicas– en la vida diaria<sup>3</sup> (caminar a paso ligero, evitar escaleras automáticas, ascensores, etc.).
- Mantener una actividad física la mayoría de los días y durante las vacaciones.
- Evitar comer en exceso después de realizar actividad física.

En relación con la dieta:

- Seguir un patrón de **dieta mediterránea** (la que mejor representa el tipo de dieta aconsejable)<sup>4</sup>, basada en una ingesta baja de ácidos grasos saturados, *trans* y azúcares añadidos, y un alto consumo de fibra y ácidos grasos monoinsaturados; junto a la disminución de los azúcares simples deben limitarse también los alimentos energéticos de alta carga glucémica, como pan, patatas, arroz, pasta y cereales refinados. Dentro de la dieta mediterránea, la fuente de grasas principal debe provenir de aceite de oliva virgen extra y de frutos secos; no solo por la calidad de la grasa, sino también por su interesante contenido en vitamina E.
- Aumentar la proporción de fibra (mayor consumo de frutas y verduras) o alimentos integrales.

<sup>3</sup> Es fundamental que los educadores físicos deportivos, desde la infancia, consigan que los niños se adhieran a la práctica de ejercicio físico, alcanzando al menos la recomendación de 60 minutos diarios de ejercicio.

<sup>4</sup> Los beneficios de la dieta mediterránea están claramente establecidos en la literatura científica en diferentes aspectos de la salud, como por ejemplo la mortalidad, el riesgo cardiovascular o la incidencia de cáncer, si bien su efecto sobre el peso corporal está en discusión.

- En cuanto al aporte proteico, se recomienda limitar el consumo de carnes rojas y productos cárnicos procesados, tales como embutidos y carnes curadas, favoreciendo el consumo de carnes blancas y pescados.
- Reducir la energía total de la dieta: para ello es conveniente evitar bebidas y alimentos

muy calóricos (fritos, dulces, galletas, comida rápida, etc.), elegir raciones más pequeñas, evitar el alcohol y las bebidas azucaradas, reducir el consumo de grasa total, y leer las etiquetas de alimentos y bebidas para elegir aquellos con menor contenido en grasa y azúcar.

## ETIOPATOGENIA

Actualmente se considera que la obesidad, entendida como una consecuencia del desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico con el consiguiente exceso de masa grasa corporal, no tiene una única causa, sino que está influenciada por multitud de factores (ambientales, genéticos, iatrogénicos, hormonales, etc.)

(Figura 4). Entre los factores ambientales sobresale una mayor disponibilidad de alimentos y un aumento progresivo del estilo de vida sedentario; no obstante, tales factores no afectan de la misma forma a todos los individuos, lo que remarca el papel desempeñado por la base genética individual.

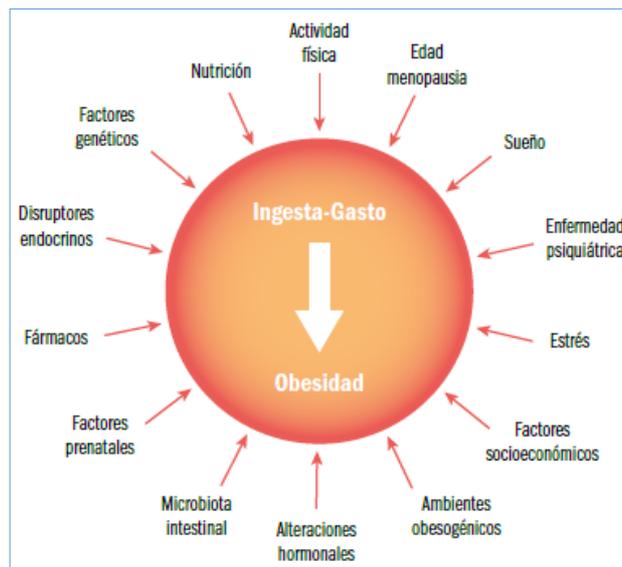


Figura 4. La obesidad como enfermedad multifactorial. Adaptada de (Lecube *et al.*, 2016).

Se debe recordar que el balance energético es la diferencia entre la energía ingerida y el gasto energético. El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por un **balance energético positivo** sostenido a lo largo del tiempo, debido, principalmente, a un aumento del aporte energético –derivado de la oxidación de hidratos de carbono, grasas y proteínas<sup>5</sup>–, a una disminución del gasto energético o a ambos.

El organismo requiere una cierta cantidad de energía para estar vivo, a la que se denomina *tasa metabólica basal* (TMB) y constituye el 60-75 % del gasto energético diario total en una persona con una actividad física normal para su edad. Sin embargo, no todas las personas tienen el mismo valor de TMB, ya que depende de la cantidad de tejidos corporales metabólicamente activos (la masa muscular es

<sup>5</sup> En términos de kcal, los nutrientes tienen el siguiente rendimiento: glúcidos (hidratos de carbono) → 4,19 kcal/g, proteínas → 4,29 kcal/g, y lípidos (grasas) → 9,47 kcal/g. El alcohol

etílico o etanol no se considera un nutriente, pero aporta 7,23 kcal/g, mientras que las vitaminas, minerales y el agua no suministran energía.

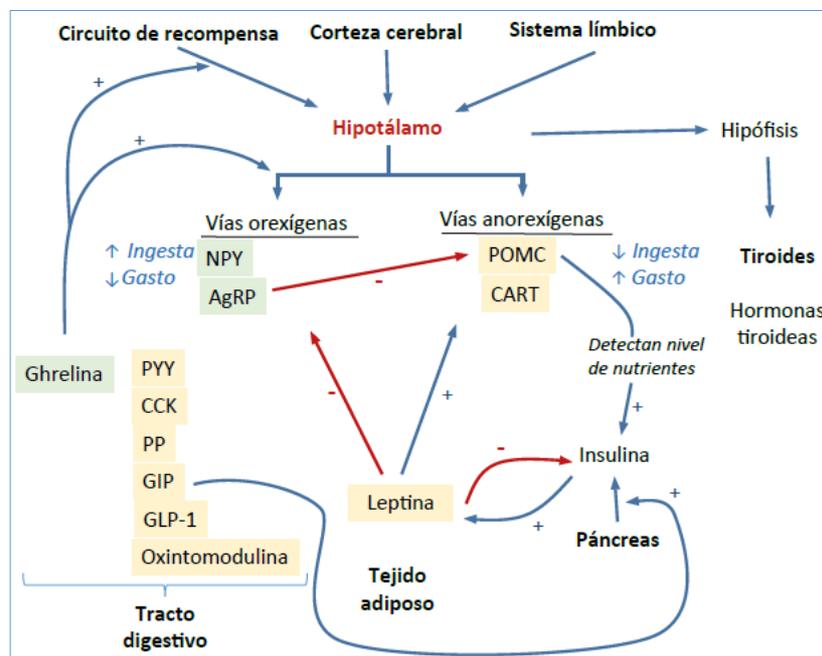
más activa que el tejido adiposo). Su valor está condicionado, por tanto, por la composición corporal, la edad y el sexo, y puede calcularse de forma simplificada a través de la *ecuación de Harris-Benedict*: en varones será  $[TMB = (10 \times \text{peso en kg}) + (6,25 \times \text{altura en cm}) - (5 \times \text{edad en años}) + 5]$ ; y en mujeres  $[TMB = (10 \times \text{peso en kg}) + (6,25 \times \text{altura en cm}) - (5 \times \text{edad en años}) - 161]$ . Así, un varón de 93 kg de peso, 180 cm de altura y 55 años de edad tendría una tasa metabólica basal de 1785 kcal/día, mientras que una mujer de 55 kg de peso, 162 cm de altura y 43 años tendría un valor de 1186,5 kcal/día.

El resto de los componentes que condicionan las necesidades calóricas de un individuo son el efecto termogénico de la dieta (10-15 %), que es la energía necesaria para llevar a cabo los procesos de digestión, absorción, metabolismo y almacenamiento de los nutrientes, y, por último, el tipo, duración e intensidad de la actividad física desarrollada (25 %). Este último factor es el componente más variable del consumo total de energía, ya que no necesita la

misma cantidad de energía un atleta profesional que una persona que trabaje en una oficina.

Desde el punto de vista de la fisiopatología, la obesidad, considerada como una enfermedad multifactorial compleja en la que existen importantes condicionantes de tipo medioambiental (incluidos los culturales), puede calificarse como un **trastorno fundamentalmente neurohumoral**.

En la **regulación de la ingesta y del gasto energético** intervienen tanto el sistema nervioso central (SNC) como el sistema endocrino, el tejido adiposo y el aparato digestivo. Estos, en conjunto, ponen en juego un amplio abanico de mediadores cuya acción da como resultado el equilibrio entre ingesta y gasto energético (Figura 5). Se trata de un sistema muy complejo, pero cuya desregulación por defectos hormonales (hipotiroidismo, hipercortisolismo, hiperinsulinismo primario, pseudohipoparatiroidismo) o genéticos (síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl; lipodistrofia familiar, etc.) se asocia solamente con un pequeño porcentaje de casos de obesidad.



**Figura 5.** Esquema de la regulación fisiológica de la ingesta y el gasto energético. Se refleja la implicación de los distintos mediadores (excluyendo otras acciones que puedan tener sobre la digestión): en verde, agentes orexígenos, y en amarillo, anorexígenos. Tomada de (Díez *et al.*, 2019).

AgRP: proteína relacionada con agouti; CART: transcrito regulado por cocaína y anfetamina; CCK: colecistocinina; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; NPY: neuropéptido Y; PP: polipéptido pancreático; POMC: proopiomelanocortina; PYY: péptido tirosina-tirosina.

El SNC es responsable de controlar la ingesta de alimentos y el gasto de energía por medio de diferentes mecanismos que actúan sobre la ingestión de alimentos a corto plazo y estimulan o inhiben la regulación de los depósitos de grasa corporal a largo plazo. Dentro del SNC, el **hipotálamo** juega un papel esencial en el control de la ingesta como centro nervioso integrador. Por una parte, recibe aferencias de la corteza cerebral, la cual integra sensaciones provenientes de la vista, el olfato, el gusto y el tacto, y por otra, del sistema límbico –centro controlador de las emociones– y de las vías dopaminérgicas del circuito de recompensa, en las que participan neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas, así como el sistema endocannabinoide; adicionalmente, el hipotálamo recibe aferencias del aparato digestivo, que regula la producción de neuropéptidos gástricos e intestinales que participan en el control de la ingesta.

En el núcleo arcuato hipotalámico encontramos dos poblaciones neuronales (Sohn, 2015): una de ellas expresa la proteína relacionada con agouti (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY) –dos péptidos orexígenos–, y una segunda población que expresa los mediadores anorexígenos proopiomelanocortina (POMC) –precursor de la hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$  o  $\alpha$ -MSH– y transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART). Estas neuronas se proyectan a otros núcleos hipotalámicos y reciben aferencias de los mismos. Así, los núcleos laterales se consideran los “centros del hambre”, y los ventromediales, “los centros de la saciedad”; los núcleos paraventriculares ejercen un efecto inhibitorio sobre la ingesta, mientras que los dorsomediales la estimulan.

Por su parte, el **tejido adiposo** se comporta como un órgano endocrino, capaz de producir varias **adipocinas**, sustancias que afectan tanto a la regulación del apetito como a la respuesta tisular a la insulina y a otras hormonas. Las más importantes son las siguientes:

- **Leptina**: con una concentración proporcional a la masa grasa blanca, esta adipocina inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis. Tras atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), aporta información a los núcleos hipotalámicos sobre el almacenamiento de energía en el organismo. Al unirse a su receptor disminuye la secreción de NPY

(orexígeno) y la de AgRP (antagonista de los receptores 3 y 4 de la  $\alpha$ -MSH), estrechamente implicados en la regulación de la ingesta. A la vez, potencia las vías mediadas por POMC y CART. En definitiva, la leptina inhibe el apetito, aumenta el gasto energético y la lipólisis, y es capaz de activar el sistema nervioso simpático estimulando la liberación de tirotrópina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). En algunos pacientes obesos se ha detectado déficit de leptina o bien falta de sensibilidad hipotalámica a la misma.

- **Proteína desacopladora de la fosforilación oxidativa (UCP-1 o termogenina)**: presente en las mitocondrias de los adipocitos marrones, es responsable del metabolismo de las grasas liberando calor (facilita la disipación de la energía). Su síntesis está relacionada con la activación de receptores adrenérgicos  $\beta_3$  y se ve potenciada por la leptina.
- **Adiponectina**: tiene propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas, siendo, por tanto, un factor protector cardiovascular; además, disminuye la gluconeogénesis hepática, mejora la captación de glucosa en el músculo (reduce la resistencia a la insulina) y promueve la oxidación de ácidos grasos.
- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**: inhibe la secreción de adiponectina, favoreciendo la resistencia a la insulina; su producción se incrementa en la obesidad, con la hiperplasia del tejido adiposo, junto a otras citocinas proinflamatorias.

Por otro lado, el **sistema endocrino** y, en particular, el **eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas**, juega un importante papel, siendo el principal sistema regulador de la homeostasis energética mediante diversos efectos. Las hormonas tiroideas, la insulina y las hormonas esteroídicas modifican los niveles de leptina. La insulina liberada por el páncreas, además de ser responsable de la homeostasis de la glucosa, modula negativamente el control de la ingesta al unirse a sus receptores en el núcleo arcuato hipotalámico, de modo que la resistencia a la insulina a nivel central puede asociarse a la obesidad. La síntesis de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas está inhibida por la leptina, a la vez que la presencia de insulina estimula la

producción de leptina en el adipocito. Igual que esta, la insulina puede modular las vías dopaminérgicas que controlan el comportamiento alimentario y una situación de resistencia daría lugar a una menor señal de recompensa y, por tanto, induciría una mayor ingesta de alimento de sabor agradable.

Por último, el **tracto digestivo** también libera diferentes compuestos, en su mayoría anorexígenos, que van a intervenir igualmente en la regulación de la ingesta. Estos se resumen en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Principales mediadores secretados en el tracto digestivo que intervienen en la regulación de la ingesta a nivel central. Tomada de (Díez *et al*, 2019).

MEDIADORES	LUGAR DE SECRECIÓN	ACCIÓN	EFEECTO
Ghrelina	Células oxínticas de la mucosa gástrica previamente a la ingesta	Sobre receptores específicos en las neuronas hipotalámicas, ejerciendo al menos en parte un efecto activador de la vía dopaminérgica mesolímbica, implicada en el circuito de recompensa, incentivador de la ingesta	Orexígeno
Gastrina	Estómago y fibras peptidérgicas del vago	Aumenta la secreción pancreática de insulina	Anorexígeno
CCK	Células L del duodeno y el yeyuno, pero también es neurotransmisor en varias regiones cerebrales	Sobre receptores CCK1 situados en las fibras aferentes del nervio vago, que van a transmitir la señal al núcleo del tracto solitario para producir sensación de saciedad a corto plazo	Anorexígeno
PYY	Células L de colon y recto, pero también está presente en estómago, páncreas y determinadas regiones del SNC. Su secreción está estimulada por lípidos y depende en gran medida de CCK	Se une a receptores Y, especialmente Y2, en el núcleo arcuato hipotalámico y el nervio vago. La unión de PYY a estos receptores desencadena respuestas inhibitorias como la degradación de AMPc	Anorexígeno
GIP	Células K del intestino delgado (principalmente en el duodeno) y en zonas del SNC y en la glándula salival, tras ingerir hidratos de carbono o lípidos	Induce la secreción de insulina en el páncreas en presencia de concentraciones elevadas de glucosa y ejerce efectos antiapoptóticos sobre las células β pancreáticas. Estimula en tejido adiposo la lipoprotein lipasa, potenciando el efecto lipogénico de insulina	Efecto incretina
GLP-1	Células L en íleon y colon tras la ingesta de hidratos de carbono y ácidos grasos de forma proporcional al contenido calórico. También en zonas del SNC	A través de las fibras aferentes vagales envía la señal anorexigénica al núcleo del tracto solitario, desde donde parten proyecciones hacia neuronas del núcleo arcuato que estimulan la liberación de POMC y CART, con lo que se inhibe la ingestión de alimentos	Anorexígeno Efecto incretina
OXM	Células L del intestino y en el SNC tras la ingestión de alimento, especialmente grasas e hidratos de carbono de forma proporcional al aporte calórico	Actúa posiblemente a través del GLP-1R en el núcleo arcuato e induce sensación de saciedad	Anorexígeno
Obestatina	Región periférica de los islotes pancreáticos y otros tejidos	Actúa posiblemente a través de la proteína acoplada al receptor huérfano GPR-39, de la familia de receptores de ghrelina con acciones contrapuestas a ghrelina: suprime la ingesta de alimentos, y agua, también disminuye el peso corporal	Anorexígeno

CART: transcrito regulado por cocaína y anfetaminas; CCK: colecistocinina; GIP: polipéptido inhibitorio gástrico; GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; GLP-1R: receptor del péptido 1 similar al glucagón; MC4-R: receptor 4 de melanocortina; NPY: neuropéptido Y; OXM: oxintomodulina; POMC: proopiomelanocortina; PYY: péptido tirosina-tirosina; SNC: sistema nervioso central.

La **composición de la dieta** es otro factor que tiene una influencia decisiva en el control de la ingesta, dado que la ingestión de determinados nutrientes puede promover respuestas fisiológicas que inducen mayor saciamento (saciado) y saciedad<sup>6</sup>. El saciado parece estar regulado por la distribución de macronutrientes dietéticos: en concreto, las dietas ricas en lípidos resultan en un mayor consumo de energía por el hecho de que, en comparación con los hidratos de carbono y las proteínas, estimulan en menor medida las vías responsables de la saciedad. Además, los diversos tipos de lípidos dietéticos tienen un diferente potencial saciante, pues, según su constitución molecular, utilizan unas vías metabólicas u otras y afectan de manera diferente al apetito.

Más recientemente, se ha apuntado a la relación de la **microbiota** con la obesidad (Leite *et al.*, 2024), sugiriendo que la obesidad se puede asociar con diferencias en la composición de la misma. En este sentido, algunos microorganismos, como *Bifidobacterium dentium* parece encontrarse con menor frecuencia en personas con exceso de peso.

Pero la microbiota también puede verse implicada en la fisiopatología de la obesidad por otros mecanismos, entre ellos los siguientes: la capacidad de producción de ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares con carácter antiinflamatorio o participantes de la

regulación del metabolismo hidrolipídico, el incremento del sistema endocannabinoide (que interviene también en la regulación del apetito y la motilidad intestinal), la disminución de la expresión génica intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno –FIAF, por sus siglas en inglés– (que se encarga de inhibir la actividad de la lipoproteína lipasa en relación con el almacenamiento hepático y adiposo de grasas), o la capacidad de modulación intestinal derivada de la secreción de péptidos (GLP-1, GLP-2, péptido intestinal YY, etc.).

En los últimos años, ha cobrado una gran relevancia el interés por las acciones fisiológicas del péptido relacionado con el glucagón de tipo 1 y del polipéptido inhibidor gástrico (GLP-1 y GIP, respectivamente, por sus siglas en inglés). Tanto el **GLP-1** como el **GIP** son dos neurohormonas de tipo **incretina**. Uno de los principales efectos fisiológicos de las incretinas es el estímulo de la secreción de insulina en las células  $\beta$  y la modulación de la secreción de glucagón en las células  $\alpha$  de los islotes pancreáticos, que contribuye a reducir los niveles de glucemia tras la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos. El descubrimiento de este efecto llevó a producir fármacos análogos del GLP-1, que actúan como agonistas del receptor de esta incretina y contribuyen al control de la glucemia en pacientes diabéticos. Sin embargo, las incretinas producen numerosos efectos adicionales, que se resumen en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Principales efectos fisiológicos de las incretinas. A partir de (Nauck *et al.*, 2018).

Órgano	Efecto de GLP-1	Efecto de GIP
Cerebro	- Reducción del apetito. - Aumento de la sensación de saciedad. - Reducción de la ingesta de alimentos.	- Efecto desconocido.
Páncreas	- Incremento de la secreción de insulina. - Incremento de la secreción de somatostatina. - Reducción de la secreción de glucagón.	- Incremento de la secreción de insulina. - Incremento de la secreción de somatostatina. - Reducción de la secreción de glucagón.
Estómago	- Enlentecimiento del vaciado gástrico. - Reducción de la secreción ácida estomacal.	- Sin claro efecto sobre el vaciado gástrico. - Reducción de la secreción ácida estomacal.
Intestino	- Enlentecimiento del tránsito.	- Reducción de la absorción de glucosa.

<sup>6</sup> Se define como saciamento o saciado al proceso iniciado cuando se comienza a consumir alimentos y que conduce a la cesación de la sensación de apetito, determinando el final del acto de comer. Se conoce como saciedad a la etapa durante la que hay una disminución del apetito como resultado de la

ingestión de alimentos; se relaciona con el tiempo durante el que un individuo no vuelve a sentir la necesidad de alimentarse. Es decir, el saciado controla el tamaño de una comida, y la saciedad, su frecuencia.

El GLP-1 es una hormona de 37 aminoácidos secretada por las células L del intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, especialmente glucosa y lípidos. El GLP-1 actúa sobre el sistema nervioso entérico y la motilidad gástrica para ralentizar el vaciamiento del estómago. Esto contribuye a una **sensación de saciedad más prolongada** y disminuye la velocidad con que los alimentos llegan al intestino delgado, lo que mejora la absorción de nutrientes. Además de la acción gastrointestinal, el GLP-1 tiene efectos directos sobre el sistema nervioso central, donde modula la **percepción de la saciedad**. Actúa sobre áreas del cerebro como el hipotálamo, reduciendo el apetito y la motivación para comer. Además de su acción directa en el hipotálamo, el GLP-1 también afecta el **circuito de recompensa mesolímbico**, que está involucrado en

la motivación y la recompensa asociadas con la ingesta de alimentos. Esta interacción puede modificar las preferencias alimentarias y reducir la motivación para consumir alimentos, contribuyendo a una disminución en la ingesta calórica (Richard *et al.*, 2015).

El GIP, por su parte, es una hormona de 42 aminoácidos secretada por las células K del intestino, también en respuesta a la ingesta de alimentos. Aunque el GIP tiene efectos importantes sobre la insulina y el metabolismo glucídico, su impacto en la regulación del apetito es menos conocido que el del GLP-1 y parece tener un efecto menos marcado a este nivel. Se sabe que el GIP participa en la regulación de la **homeostasis lipídica** (metabolismo de las grasas), pero los mecanismos concretos aún están siendo investigados.

## TRATAMIENTO

La estrategia para el manejo de la obesidad, igual que su prevención primaria, debe ser multifactorial y contemplar todas las causas y posibles consecuencias de la patología antes de iniciar cualquier aproximación terapéutica. En las últimas décadas se ha acumulado un cuerpo de evidencia en la literatura lo suficientemente robusto como para cambiar el paradigma de atención a las personas con obesidad: cuando no se identifica ningún factor desencadenante o causa potencialmente tratable o modificable, por lo general, la estrategia terapéutica debe enfocarse en primer lugar hacia la educación y la modificación de hábitos nutricionales y de actividad física para la consecución de un estilo de vida saludable (adherencia a una alimentación variada y equilibrada en el contexto de la dieta mediterránea e incremento del ejercicio físico).

*A priori*, el tratamiento farmacológico solo debe valorarse en aquellas situaciones en las que el paciente obeso no puede lograr la pérdida de peso deseable con los cambios de hábitos, y siempre que esté motivado para perder peso. Por tanto, la farmacoterapia solo tiene un carácter adyuvante en la obesidad, siempre acompañando al verdadero

tratamiento de base –dieta y ejercicio– y debiendo ser utilizada de manera limitada en el tiempo. En todo caso, en los cuadros de obesidad grave el riesgo cardiovascular está significativamente aumentado, por lo que es fundamental corregir o controlar farmacológicamente con los medicamentos específicos las comorbilidades más frecuentes que suelen acompañar a la obesidad grave: la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipemia aterogénica.

El principal **objetivo** terapéutico frente a la obesidad debe ser el **mantenimiento de la autonomía** del paciente con la edad y de una **adecuada calidad de vida** mediante la aptitud física y la prevención de la enfermedad. El enfoque integral del tratamiento implica necesariamente la participación de un equipo multi e interdisciplinar que incluya médicos de distintas especialidades, nutricionistas, psicólogos y educadores físicos, entre otras áreas.

En resumen, a la hora de instaurar un tratamiento debe evaluarse la situación individual del paciente. Se debe diferenciar entre una situación de sobrepeso y una obesidad confirmada, contemplando igualmente la existencia

de comorbilidades. Aunque no existe un consenso generalizado, lo más habitual es valorar el inicio del tratamiento en personas con un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> o con un perímetro abdominal elevado (> 102 cm en varones, > 88 cm en mujeres) y que además presenten dos o más factores de riesgo; también en el caso de existir un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, aun sin la existencia de factores de riesgo adicionales. Inicialmente, suele considerarse un objetivo razonable una **pérdida o reducción de al menos un 10 % del peso corporal**, a fin de disminuir el riesgo cardiovascular.

Por último, solo en los casos graves –como en obesidad mórbida– en los que han fracasado otras intervenciones se recurre a la cirugía bariátrica, esto es, el tratamiento quirúrgico mediante técnicas como el *bypass* gástrico o la gastrectomía en manga.

## Farmacoterapia

El tratamiento farmacológico de la obesidad ha evolucionado significativamente a lo largo de las últimas décadas, reflejando tanto el avance en la comprensión de la fisiopatología del sobrepeso como en las exigencias relativas a la seguridad y eficacia de los fármacos empleados.

Durante las décadas de 1950 y 1960, el abordaje de la obesidad se centró en el uso de medicamentos que actuaban sobre el sistema nervioso central para suprimir el apetito, principalmente a partir de anfetaminas y sus derivados. Debido a su eficacia en la reducción del apetito, las **anfetaminas** se convirtieron rápidamente en una opción popular para el manejo del sobrepeso. Sin embargo, la utilización de estos compuestos también reveló importantes limitaciones y problemas. El potencial de abuso, la aparición de efectos secundarios cardiovasculares –como aumento de la presión arterial y taquicardia– y la tolerancia desarrollada con el tiempo llevaron a una reevaluación de su balance beneficio-riesgo. Con el paso de los años, la preocupación por estos riesgos provocó restricciones en su uso y su retirada.

A partir de los años 70 y 80, la búsqueda de alternativas más seguras impulsó el desarrollo de nuevos fármacos que combinaban

diferentes mecanismos de acción para potenciar la supresión del apetito, mientras se intentaba minimizar los efectos adversos. Entre ellos se encuentran compuestos como la fenfluramina –otro derivado de la anfetamina, hoy en día indicado como tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet o de Lennox-Gastaut–, que actuaba modulando la liberación de serotonina, neurotransmisor relacionado con la sensación de saciedad. No obstante, a finales de los 90 surgieron nuevas inquietudes relacionadas con su seguridad. Los efectos adversos cardiovasculares y pulmonares asociados a la fenfluramina motivaron también su retirada del mercado.

La experiencia acumulada con estos primeros fármacos anorexígenos sentó las bases para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Un ejemplo paradigmático de este cambio fue la aparición de los **inhibidores de la lipasa**, grupo que tiene como fármaco más representativo a orlistat. Este fármaco actúa reduciendo la absorción de grasas en el intestino, lo que contribuye a una disminución calórica sin recurrir a la estimulación directa del sistema nervioso central. Aunque su eficacia en términos de pérdida de peso suele ser más modesta en comparación con los anorexígenos, el perfil de seguridad de orlistat ha sido uno de sus principales atractivos.

Más recientemente, el descubrimiento de la acción de las **incretinas** ha revolucionado el panorama terapéutico de la obesidad. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), inicialmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, han demostrado una eficacia notable en la reducción del peso corporal.

### Inhibidores de la lipasa: orlistat

Se trata de un derivado saturado de lipstatina, producto natural producido por *Streptomyces toxytricini*, que actúa como un potente **inhibidor de las lipasas gastrointestinales**: su administración conjunta con las principales comidas produce una reducción de la

hidrólisis de los triglicéridos<sup>7</sup> y, consecuentemente, disminuye la absorción de grasas, incluyendo al colesterol. Al reducirse esa absorción, se forma en el intestino una fase oleosa persistente que también puede ayudar a “secuestrar” el colesterol presente en los alimentos, contribuyendo así a la menor absorción. Es preciso recordar que tanto los triglicéridos como el colesterol no absorbidos son eliminados a través de las heces, que se suelen tornar más oleosas y, con frecuencia, se producen episodios de esteatorrea (diarrea grasa).

Estructuralmente, orlistat se caracteriza por la existencia de una larga cadena hidrocarbonada, similar a la de los ácidos grasos y, sobre todo, por un agrupamiento betalactámico (Figura 6), del que depende directamente su capacidad inhibitoria de las lipasas, ya que es capaz de reaccionar con un grupo hidroxilo (-OH) de un resto de serina de la lipasa y formar un éster –mediante la apertura del anillo betalactámico–, inactivando al enzima de forma irreversible.

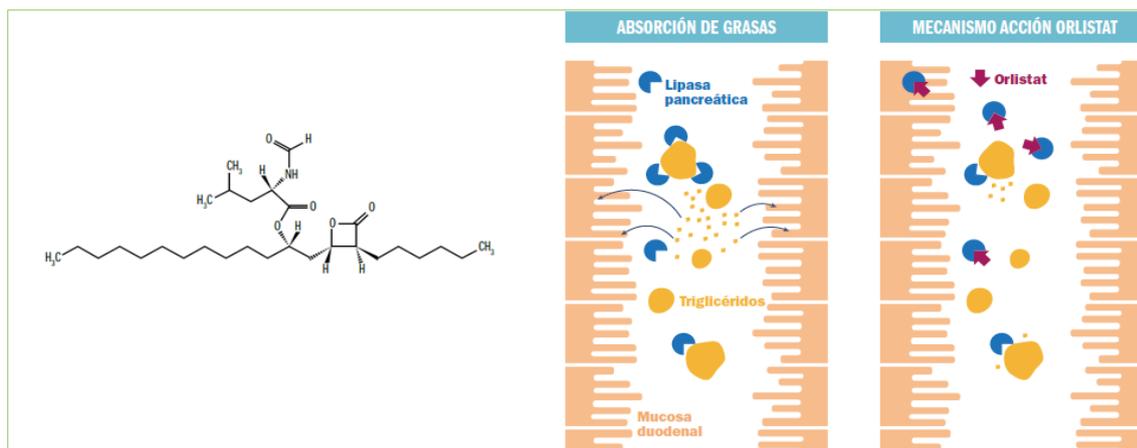


Figura 6. Estructura química del orlistat y representación gráfica de su mecanismo de acción.

Formulado en cápsulas de 60 mg –en medicamentos no sujetos a prescripción médica– o de 120 mg –sujetos a prescripción médica–, fue autorizado en la UE en 2011. Hasta hace unos años era el único fármaco disponible con indicación aprobada para el tratamiento de la obesidad en pacientes con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o en pacientes con sobrepeso y factores de riesgo asociado, junto con una dieta hipocalórica moderada.

A la dosis de 120 mg/8 h y administrado conjuntamente con las comidas, orlistat reduce en término medio un 30 % la absorción de los lípidos de la dieta. Esa reducción es determinante para el efecto adelgazante, que se potencia cuando el paciente se somete a una dieta moderadamente hipocalórica (reducción media de 600 kcal/día sobre sus

necesidades metabólicas). En estas condiciones, el fármaco produce al cabo de 1 año de tratamiento una reducción media de 8-10 kg de peso en personas obesas (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). No obstante, se debe tener en cuenta que solo la dieta es capaz de reducir 5-6 kg, por lo que solo podría atribuirse a orlistat una reducción “extra” de peso de unos 3-4 kg/año.

La respuesta al tratamiento (acompañado siempre de dieta hipocalórica) implica una reducción del peso tras un año de > 5 % del peso corporal en el 70-80 % de los pacientes y de > 10 % en el 40-45 % de los pacientes; esas tasas de respondedores son significativamente superiores a las descritas solo con dieta y placebo (del 50-55 % y el 20-25 %, respectivamente). El tratamiento con orlistat

<sup>7</sup> La hidrólisis de los triglicéridos es un paso crítico para la absorción de las grasas. En los seres humanos son cuatro las enzimas de tipo lipolítico que participan en la digestión de las grasas: lipasa gástrica, lipasa pancreática, carboxiléster lipasa y fosfolipasa A2. De todas ellas, la que más trascendencia tiene es la lipasa pancreática, debido a que es la directamente

implicada en la hidrólisis de los triglicéridos de cadena larga. No obstante, en algunas personas con deficiencia de lipasa pancreática se ha observado que la lipasa gástrica y la carboxiléster lipasa son capaces de compensar en buena parte tal deficiencia.

durante periodos superiores a 1 año presenta el común problema de *rebote* de los tratamientos de adelgazamiento –recuperación del peso perdido al cabo de un corto tiempo–. El tratamiento debe suspenderse si el paciente no ha perdido > 5 % del peso corporal tras 12 semanas.

Por otra parte, la mayoría de los ensayos clínicos realizados con orlistat han constatado una reducción notable en los niveles de lípidos plasmáticos, en especial de LDL, aunque también se han descrito descensos de colesterol total, triglicéridos y del cociente LDL/HDL. Igualmente, los sujetos tratados con orlistat y dieta mostraron descensos moderados pero significativos de los niveles de glucemia, de insulina y de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) en sangre. Esto tiene un especial interés en los pacientes con diabetes tipo 2 (no insulino-dependiente), estrechamente relacionada con la obesidad, y debe tenerse presente en pacientes tratados con hipoglucemiantes, para considerar la necesidad de ajustes posológicos. De hecho, algunos estudios específicos en pacientes diabéticos obesos han revelado que la respuesta al orlistat (junto con dieta) está en la misma línea que la mencionada anteriormente, pero con descensos de peso más moderados tras 1 año de tratamiento (6 vs. 4 kg con placebo); ventajosamente, orlistat aportó un beneficio sustancial en el control de la glucemia, al prevenir el paso desde el estado de *intolerancia a la glucosa* al de *diabetes tipo 2* (conversión del 2,6 % vs. 10,4 % con placebo).

Desde el punto de vista de su seguridad, se debe subrayar que el grado de absorción del fármaco es mínimo, por lo que su toxicidad sistémica es improbable. Sin embargo, produce efectos adversos de carácter no sistémico en un alto porcentaje de pacientes, aunque son poco importantes y prácticamente todos tienen un origen digestivo, fundamentalmente relacionados con la defecación; los más frecuentes son: heces esteatorreicas, meteorismo, diarrea, dolor abdominal y urgencia defecatoria. Tales reacciones adversas suelen disminuir con el uso continuado del fármaco, aunque también pueden condicionar una reducción de la ingesta de grasa por los pacientes. Asimismo, orlistat puede reducir la absorción de vitaminas liposolubles –A, D, E y K–, por lo que se recomienda

que los pacientes tomen una dieta rica en frutas y verduras y, si fuera necesaria, la suplementación con preparados vitamínicos en tratamientos prolongados.

Pese al perfil toxicológico relativamente benigno del fármaco, las agencias reguladoras internacionales han emitido algunas advertencias de seguridad. Por ejemplo, la EMA ordenó incluir en las fichas técnicas de los medicamentos con orlistat una nueva información relativa al riesgo de nefropatía en pacientes con enfermedad renal y referente al riesgo de interacciones potencialmente importantes con levotiroxina y con antiepilépticos. También se ha incluido una advertencia relativa a la posibilidad de efectos adversos como hepatitis, colestiasis e incremento de transaminasas y de fosfatasa alcalina.

### Naltrexona/bupropión

La asociación de estos fármacos se autorizó a finales de 2016 como coadyuvante de una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control del peso en pacientes adultos con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o con sobrepeso en presencia de una o más patologías concomitantes relacionadas con el peso (como diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada). Se trata de una combinación de un antagonista de los receptores opioides  $\mu$  (naltrexona) con un inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina y dopamina (bupropión); los dos fármacos por separado ya se utilizaban en medicamentos monocomponentes en el tratamiento complementario para mantener la abstinencia en un programa de desintoxicación de opioides o de alcohol el primero, y para el manejo de la depresión mayor y la deshabitación tabáquica el segundo.

Bupropión está estructuralmente relacionado con las anfetaminas y, en especial, con la anfepramona, posiblemente el derivado anfetamínico con menor potencia neuroexcitadora. Pero, a pesar de esa aparente relación, no puede ser considerado como un derivado anfetamínico y, de hecho, su perfil farmacológico es el de un antidepresivo inhibidor de la recaptación de neurotransmisores. Por su parte, naltrexona es un derivado

sintético de la oximorfona que difiere en su estructura en que el grupo metilo del átomo de nitrógeno se reemplaza por el grupo ciclopropilmetilo (Figura 7).

El mecanismo de acción anti-obesidad de la asociación todavía no está del todo claro. Se ha postulado que bupropión estimula las neuronas del hipotálamo productoras de POMC, que liberan la proteína precursora de la hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), que a su vez se une y estimula los receptores de la melanocortina-4 (MC4-R).

Cuando se libera la  $\alpha$ -MSH, las neuronas productoras de POMC liberan simultáneamente  $\beta$ -endorfina, un agonista endógeno de los receptores  $\mu$ ; la unión posterior de la  $\beta$ -endorfina a los receptores  $\mu$  en las neuronas POMC media un ciclo de autorregulación negativo en dichas neuronas que conduce a una reducción de la liberación de  $\alpha$ -MSH. Para facilitar una activación más potente y duradera de las neuronas POMC, la naltrexona bloquea este ciclo de autorregulación inhibitorio, de modo que amplifica los efectos del bupropión sobre el balance calórico.

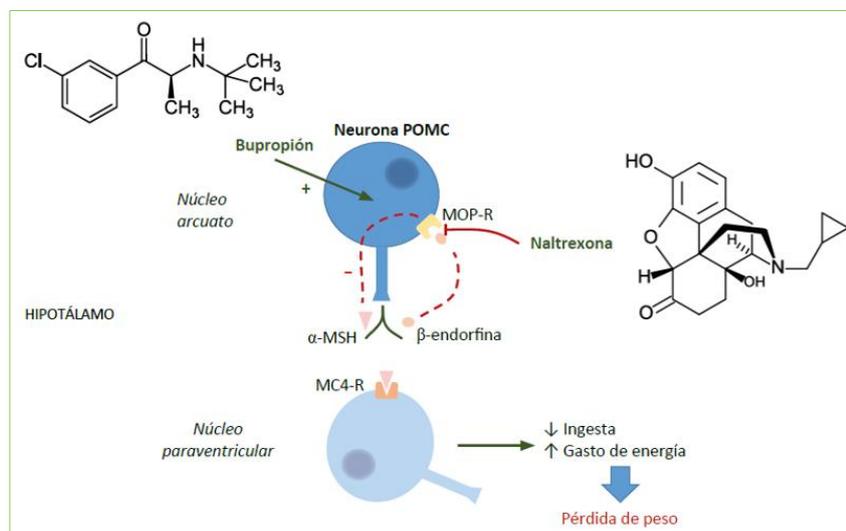


Figura 7. Estructuras químicas de bupropión y naltrexona, y representación gráfica del mecanismo de acción propuesto para su efecto anorexígeno.

La dosis inicial recomendada del medicamento (Mysimba®, no comercializado actualmente en España) es de un comprimido de liberación prolongada al día tomado por la mañana (8 mg hidrocloreto de naltrexona/90 mg bupropión), y se debe escalar la dosis durante 4 semanas con la adición de un comprimido diario cada semana. La dosis máxima recomendada es de 4 comprimidos/día (2 por la mañana y 2 por la noche), esto es, un total diario de 32 mg hidrocloreto de naltrexona y 360 mg bupropión. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda administrar 1 comprimido cada 12 h, y no está recomendada su administración en pacientes con insuficiencia hepática.

En los estudios clínicos, la pérdida media de peso con el uso de la combinación en

comparación con placebo fue aproximadamente del 4 %. Se ha observado que mejora los niveles de HDL y reduce los de triglicéridos. En todo caso, si transcurridas 16 semanas de tratamiento el paciente no ha perdido  $\geq 5\%$  del peso corporal inicial, su administración debe suspenderse.

En términos de seguridad, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las relacionadas con el tracto gastrointestinal: náuseas, estreñimiento, vómitos, mareos y sequedad de boca. Durante la investigación clínica se notificó daño hepático inducido por el medicamento, y también se han descrito casos de enzimas hepáticas elevadas durante el periodo poscomercialización. La asociación de naltrexona y bupropión no se debe administrar a los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con opiáceos

ni con inhibidores de la monoaminoxidasa (por ejemplo, pacientes con depresión o enfermedad de Parkinson); tampoco debe utilizarse en caso de embarazo o lactancia.

### Agonistas del receptor de GLP-1: liraglutida y semaglutida

En la última década, la comprensión de los mecanismos hormonales que regulan el apetito y el metabolismo ha dado lugar a una nueva generación de fármacos. Los agonistas

del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), como la liraglutida y la semaglutida, inicialmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, han demostrado ser efectivos en la reducción del peso corporal (Tabla 4). Estos medicamentos actúan principalmente aumentando la sensación de saciedad y disminuyendo la ingesta calórica, si bien la extensión de su uso en poco tiempo está permitiendo descubrir una gran variedad de efectos, tanto con potencial terapéutico como efectos adversos.

**Tabla 4.** Medicamentos a base de agonistas del receptor de GLP-1 comercializados en España. Tomada de (Caballero, 2024).

Fármaco	Medicamento®	Fecha de autorización (UE)	Indicación
Dulaglutida	Trulicity	2014	Diabetes mellitus tipo 2
Liraglutida	Saxenda	2016	Control de peso en pacientes obesos o con sobrepeso
	Victoza	2009	Diabetes mellitus tipo 2
Semaglutida	Ozempic	2018	Diabetes mellitus tipo 2
	Rybelsus	2020	Diabetes mellitus tipo 2
	Wegovy	2022	Control de peso en pacientes obesos o con sobrepeso

La **liraglutida** es un fármaco hipoglucemiante que está comercializado desde 2011 para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (Victoza®), y que fue también autorizado y comercializado a partir de 2016 (Saxenda®) para su uso, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad) o en pacientes con 27-30 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño.

Se trata de un análogo del GLP-1 obtenido por tecnología del ADN recombinante a partir de la citada incretina, que actúa como agonista de los receptores de esta molécula y, por ello, comparte sus efectos farmacológicos. Los análogos de GLP-1 mimetizan las acciones de las incretinas que se secretan en el intestino en situaciones de hiperglucemia posprandial –en respuesta a la ingestión de

glucosa y grasas–, estimulando la secreción pancreática de insulina; además, enlentecen el vaciado gástrico y aumentan la sensación de saciedad a través de sus efectos centrales sobre el hipotálamo (Figura 8). Liraglutida es, por tanto, un regulador del apetito y de la ingesta de alimentos.

A pesar de que el GLP-1 original presenta una semivida plasmática muy corta (1-2 min), liraglutida tiene una semivida de 13 h y puede ser administrada una vez al día mediante inyección subcutánea (pluma precargada). Tras su administración, se absorbe lentamente, siendo su biodisponibilidad del 55 % y su unión a proteínas plasmáticas bastante elevada (97 %). La dosis inicial del fármaco es de 0,6 mg una vez al día, la cual se debe aumentar hasta 3 mg/día en intervalos de 0,6 mg/semana para que mejore la tolerancia gastrointestinal. Se debe considerar interrumpir el tratamiento si el paciente no tolera un aumento de la dosis durante 2 semanas consecutivas. Además, el tratamiento debe suspenderse en el supuesto de que los

pacientes no hayan perdido al menos el 5 % de su peso corporal inicial pasadas 12 semanas.

La administración de liraglutida por periodos de 1 año ha evidenciado reducciones adicionales del 5 % del peso corporal respecto a placebo en pacientes con un peso inicial de entre 100 a 118 kg; pero, tras la retirada del tratamiento, se verifica una recuperación parcial del peso durante los 3 meses posteriores. Adicionalmente, el fármaco contribuye a reducir la presión arterial, a mejorar los parámetros de riesgo cardiovascular y a disminuir la mortalidad por causas cardiovasculares, por lo que se considera de elección en pacientes con diabetes tipo 2 o pre-diabetes.

La **semaglutida** es otro arGLP-1, por lo que cuenta con un mecanismo de acción similar al de liraglutida. En el ensayo clínico STEP 1, que incluyó a 1961 adultos con obesidad o sobrepeso sin diabetes tipo 2, la administración semanal de semaglutida en una dosis de 2,4 mg, junto con intervenciones en el estilo de vida, resultó en una pérdida de peso promedio del 14,9 % tras 68 semanas de tratamiento, en comparación con una reducción del 2,4 % en el grupo placebo (Wilding *et al.*, 2021). Además, el 86,4 % de los participantes que recibieron semaglutida lograron una reducción de al menos el 5 % de su peso corporal, frente al 31,5 % en el grupo placebo. Estudios a más largo plazo, con un seguimiento de 104 semanas -2 años- han mostrado reducciones de aproximadamente el 15 % desde el peso basal, alcanzando uno de

cada dos pacientes una reducción  $\geq 15$  % vs. 9,2 % con placebo en el estudio STEP 5 (Garvey *et al.*, 2022).

A pesar de que liraglutida y semaglutida comparten mecanismo de acción, con el paso de los años distintos estudios han ido evidenciando un perfil de eficacia superior para semaglutida (Tabla 5).

Por ejemplo, en un estudio aleatorizado de fase 3 (Rubino *et al.*, 2022) en el que se comparó la eficacia y el perfil de seguridad de estos dos principios activos en su dosis habitual<sup>8</sup> en 338 adultos, junto con una dieta hipocalórica y ejercicio, semaglutida se asoció con una mayor pérdida media de peso desde la línea de base hasta la semana 68 (15,8 % vs. 6,4 % con liraglutida;  $p < 0,001$ ). Además, en un estudio retrospectivo de cohortes basado en datos de la práctica clínica a partir de registros clínicos electrónicos de pacientes con exceso de peso, diabetes tipo 2 o ambas (Gasoyan *et al.*, 2024), también se demostró que los pacientes tratados durante un año con semaglutida ( $n = 786$ ) vs. liraglutida ( $n = 595$ ) alcanzaron una mayor reducción media del peso (5,1 % vs. 2,2 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), si bien es notable que la pérdida de peso observada en este estudio es muy inferior para ambos fármacos a la observada en estudios clínicos, que podría ser indicativa de que en condiciones *del mundo real* la pérdida de peso podría ser de magnitud más limitada.

<sup>8</sup> En esta indicación, tanto semaglutida como liraglutida se emplean con una escalada de dosis que se alarga hasta 16 semanas en el caso de semaglutida, alcanzando una dosis de

mantenimiento de 2,4 mg semanales, y 4 semanas en el caso de liraglutida, con una dosis de mantenimiento de 3 mg semanales.

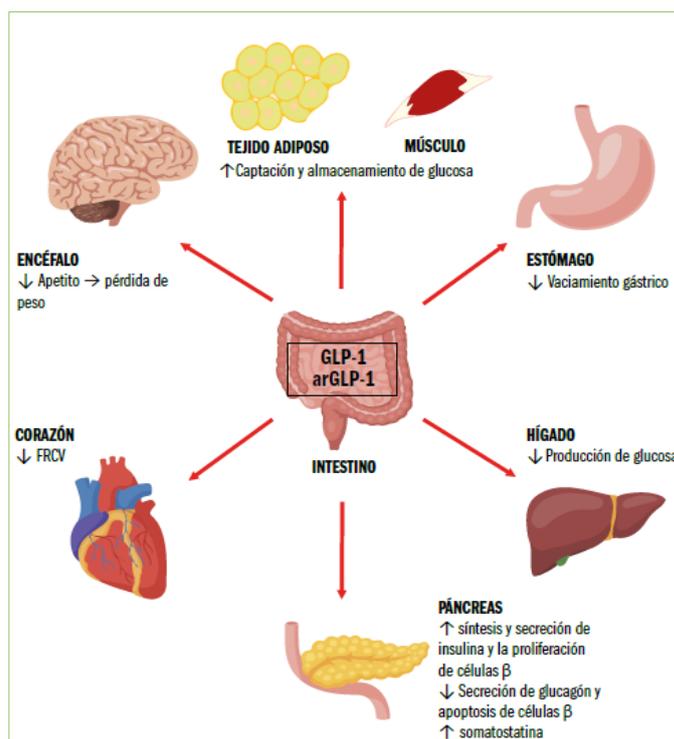


Figura 8. Acciones de GLP-1 y arGLP-1 sobre los distintos órganos. Tomada de (Díez *et al.*, 2019). FRCV: factores de riesgo cardiovascular. GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1.

Tabla 5. Resumen de las características de los agonistas del receptor de GLP-1 indicados en el control de peso.

Principio activo	Indicación	Pauta y vía	Duración	Datos clínicos de eficacia	Perfil de seguridad	Receta y dispensación
Liraglutida	Control de peso en pacientes de 12 años o mayores obesos o con sobrepeso en combinación con dieta hipocalórica y ejercicio.	Administración subcutánea diaria. Aumento de dosis las 4 primeras semanas: desde 0,6 mg/día hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 3 mg/día a partir de la semana 5.	No especificada. Reevaluar si tras 12 semanas no se ha perdido un 5 % del peso corporal en adultos o un 4 % del IMC en adolescentes.	Pérdida del 8 % del peso corporal a las 56 semanas. 63,5 % pierden al menos un 5 % y 32,8 % pierden al menos un 10 % del peso corporal.	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.	Dispensable en farmacia comunitaria con receta médica.
Semaglutida		Fase de escalado: aumento entre semanas 1-16 desde 0,25 mg/semana hasta 1,7 mg/semana (incremento cada 4 semanas). Fase de mantenimiento: una dosis de 2,4 mg/semana por vía subcutánea a partir de la semana 17 de tratamiento.	No especificada en adultos. Reevaluar en adolescentes si tras 12 semanas en la dosis de mantenimiento no han perdido al menos un 5 % del IMC.	- Reducción del peso de ≈ 15 % hasta la semana 68. - 50-80 % pierden al menos un 5 % del peso corporal. - 30-50 % pierden al menos un 10 % del peso corporal.	Cefalea, fatiga, vómitos, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal.	

## Agonistas duales del receptor de GLP-1 y de GIP: tirzepatida

Desde mediados de 2024 se encuentra disponible en España el primer agonista dual del receptor de GIP y del receptor de GLP-1: **tirzepatida**, que cuenta con indicación tanto en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 como de la obesidad y el sobrepeso, aunque, a diferencia de liraglutida y semaglutida, únicamente en pacientes adultos.

Su eficacia y seguridad en una pauta de una administración por semana fueron contrastadas en un amplio estudio de fase 3, abierto, de 40 semanas de duración, controlado con semaglutida. El estudio aleatorizó a un total de 1879 pacientes (en proporción 1:1:1:1) a recibir por vía subcutánea tirzepatida a las dosis semanales de 5, 10 o 15 mg, o semaglutida a la dosis de 1 mg/semana, ambos en combinación con metformina. El estudio consideró como variable primaria de eficacia el cambio a la semana 40 del nivel de HbA1c. Cabe destacar, entre las características basales de la población incluida (equilibradas entre los brazos de tratamiento), que el nivel medio de HbA1c fue de 8,3 %, la edad media de 57 años, y el peso medio de 94 kg.

Los resultados (Frías *et al.*, 2021) revelaron que tirzepatida es superior a semaglutida en la reducción de la HbA1c en todas sus dosis: el cambio medio desde el nivel basal fue de -2,01, -2,24 y -2,30 puntos porcentuales, respectivamente, para los tres niveles de dosis ascendentes del fármaco, frente a -1,86 puntos para semaglutida. Así, la diferencia estimada con el comparador activo fue de -0,15 puntos porcentuales para la dosis de 5 mg/semana ( $p=0,02$ ), -0,39 para la de 10 mg/semana ( $p<0,001$ ) y de -0,45 puntos para la de 15 mg/semana ( $p<0,001$ ); uno de cada dos pacientes tratados con tirzepatida 15 mg/semana alcanzó niveles de HbA1c similar al de personas no diabéticas, de  $<5,7\%$  (vs. el 22 % de pacientes con semaglutida). Además, la **reducción media en el peso corporal** también fue significativamente mayor con tirzepatida (-1,9, -3,6 y -5,5 kg, respectivamente, de diferencia con semaglutida;  $p<0,001$  en todas las comparaciones). En relación a la seguridad, el perfil parece consistente con el de otros análogos de GLP-1: los eventos adversos más comunes

con ambos fármacos fueron gastrointestinales y en su mayoría leves-moderados, destacando por su frecuencia con tirzepatida las náuseas (17-22 %), la diarrea (12-16 %), y los vómitos (6-10 %); los eventos adversos graves fueron solo ligeramente más incidentes que con semaglutida (5-7 % vs. 3 %). El riesgo de hipoglucemia con el nuevo fármaco parece bajo (0,6-1,7 % vs. 0,4 % con semaglutida).

Más recientemente, se han dado a conocer nuevos resultados relativos a la eficacia de tirzepatida en la reducción –y mantenimiento de la reducción– del peso en pacientes obesos o con sobrepeso y junto con dieta hipocalórica y ejercicio físico. En este estudio de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo (Aronne *et al.*, 2024), participaron 783 pacientes para recibir tirzepatida en dosis de 10 o 15 mg/semana (la más alta tolerada) o placebo durante 36 semanas, seguido de un periodo de 52 semanas en el que los pacientes, que fueron realeatorizados, recibieron tirzepatida o cambiaron a placebo. La administración del fármaco se asoció con una diferencia significativa en comparación con placebo respecto a la pérdida de peso desde la semana 36 hasta la semana 88 de 19,4 puntos porcentuales ( $p<0,001$ ). Desde la línea de base, la reducción media del peso fue del 25,3 % con tirzepatida y del 9,9 % con placebo.

En una revisión sistemática de 26 ensayos clínicos controlados y aleatorizados ( $n=15491$ ) en la que se comparó la eficacia de tirzepatida con liraglutida y semaglutida, tirzepatida en la semana 72 se asoció con una reducción de hasta el 17,8 % en comparación con placebo; semaglutida, de hasta el 13,9 % en la semana 68; y liraglutida, de hasta el 5,8 % tras 26 semanas (Moiz *et al.*, 2025).

## Otros efectos con potencial terapéutico de los agonistas del receptor de GLP-1

A pesar de que los arGLP-1 se han empleado desde hace ya dos décadas –el primer fármaco de este grupo, exenatida, fue autorizado por la FDA estadounidense en 2005–, ha sido con posterioridad a la autorización de su indicación en el control del peso cuando la utilización de estos fármacos ha experimentado un auge que ha desvelado, y continúa desvelando,

nuevos efectos. A lo largo de los últimos años se ha constatado que además de sus acciones sobre el control glucémico y la reducción de peso, estos fármacos están mostrando un amplio abanico de efectos adicionales con potenciales aplicaciones terapéuticas (**efectos pleiotrópicos**).

Diversos estudios científicos han aportado pruebas sobre estos beneficios, ampliando el horizonte de su uso en la práctica clínica.

- **Reducción del riesgo cardiovascular**

El estudio SELECT (Lincoff *et al.*, 2023) ha demostrado que la semaglutida reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) en adultos con obesidad o sobrepeso y enfermedad cardiovascular establecida. SELECT fue un estudio de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se estudió la superioridad de semaglutida (en una dosis semanal de 2,4 mg por vía subcutánea) en la reducción del riesgo cardiovascular, en términos de la variable primaria compuesta de muerte por causa cardiovascular, infarto cardiovascular no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Se aleatorizó a 17 604 pacientes en proporción 1:1 para recibir semaglutida o placebo, con un seguimiento mediano de aproximadamente 40 meses. Se registraron eventos cardiovasculares en el 6,5 % de los pacientes tratados con semaglutida vs. 8,0 % de los tratados con placebo (*hazard ratio*, HR: 0,80; IC<sub>95 %</sub> 0,72-0,90;  $p < 0,001$ ).

Con base en los resultados de este estudio, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se pronunció favorablemente a la variación de la indicación de un medicamento con semaglutida (Wegovy®) para incluir la reducción del riesgo de MACE en la ficha técnica del medicamento, si bien esta variación no ha sido todavía autorizada por la Comisión Europea.

- **Enfermedad renal crónica**

En estudios clínicos también se ha podido observar que la semaglutida tiene efectos protectores sobre el riñón, reduciendo la progresión de la enfermedad renal en pacientes con

diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. En el estudio FLOW –de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo– se enroló a 3533 pacientes, que fueron aleatorizados en proporción 1:1 a semaglutida 1 mg/semana en una dosis o placebo con el objetivo de estudiar la progresión de la enfermedad renal en términos de la variable primaria compuesta de fallo renal, reducción del 50 % en la tasa de filtración renal desde la línea de base o muerte por eventos renales o cardiovasculares (Perkovic *et al.*, 2024). Tras un seguimiento mediano de 3,4 años, se confirmó una reducción del 24 % en el riesgo de evento en el grupo de semaglutida vs. placebo (HR: 0,76; IC<sub>95 %</sub> 0,66-0,88;  $p = 0,0003$ ).

- **Esteatohepatitis no alcohólica**

La acumulación de grasa en el hígado, asociada a condiciones como la esteatohepatitis no alcohólica (también conocida como enfermedad del hígado graso no alcohólica), es otra área en la que estos fármacos están mostrando interesantes resultados. Estudios recientes han sugerido que semaglutida puede reducir la acumulación de grasa y mejorar los parámetros inflamatorios en el hígado. Concretamente, en un estudio de fase 2, doble ciego, de 72 semanas de duración (Newsome *et al.*, 2021), se alcanzó la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis en el 59 % de los pacientes tratados con una dosis diaria subcutánea de 0,4 mg de semaglutida vs. 17 % de los que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ), y se observaron mejoras de la fibrosis en el 43 % de los pacientes que recibieron esta dosis de semaglutida vs. 33 % con placebo ( $p = 0,48$ ).

- **Trastornos relacionados con el uso de sustancias**

Recientemente, se han realizado estudios que exploran el potencial de los arGLP-1 en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias. En un estudio publicado en *JAMA Psychiatry* a principios de 2025 se evaluó a 48 participantes con trastorno por consumo de alcohol que recibieron semaglutida durante 9 semanas. Los resultados indicaron una reducción significativa en el consumo de alcohol y en los días de consumo excesivo en comparación con el grupo placebo (Hendershot *et al.*, 2025).

Además, algunas investigaciones sugieren que la semaglutida podría disminuir el riesgo de desarrollar trastornos por consumo de cannabis.

Un estudio de –amplias– cohortes retrospectivo encontró que pacientes con obesidad (n= 85 223) que recibieron semaglutida tenían una probabilidad un 44 % inferior de sufrir consumo abusivo de cannabis respecto a los pacientes que recibieron otros tratamientos antiobesidad, y un 38 % inferior específicamente en pacientes con antecedentes de consumo abusivo de cannabis (Wang *et al.*, 2024a).

Asimismo, otro estudio de cohortes en pacientes con diabetes tipo 2 y trastorno por consumo de opioides sugirió que los pacientes tratados con semaglutida presentaban un riesgo significativamente menor de sufrir una sobredosis de opioides que los tratados con otros antidiabéticos, incluyendo otros arGLP-1 como dulaglutida o liraglutida, tras un seguimiento de aproximadamente un año (Wang *et al.*, 2024b).

#### • Reducción del riesgo de cáncer

Como se ha indicado, la obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de determinados tipos de cáncer, por lo que es posible hipotetizar que la reducción del peso corporal en pacientes con exceso de peso podría comportar una reducción del riesgo de cáncer. En cualquier caso, por el momento se dispone fundamentalmente de resultados de estudios retrospectivos observacionales, con un nivel de evidencia menor que el que puede obtenerse a partir de estudios aleatorizados y controlados o de una revisión sistemática.

En un estudio de cohortes en el que se emplearon registros clínicos de 1 221 218 pacientes con diabetes tipo 2 sin antecedentes de cáncer colorrectal y que comenzaron a emplear un tratamiento antidiabético (es decir, previamente no tratados), se observó que, tras un seguimiento de 15 años, en la cohorte general de pacientes los arGLP-1 se asociaron con un menor riesgo de padecer cáncer colorrectal en comparación con cualquier otro tratamiento

(con reducciones de hasta el 44 % en comparación con insulina). En la cohorte de pacientes con obesidad o sobrepeso, se observó también una reducción del riesgo de cáncer colorrectal con semaglutida, que fue incluso más pronunciada que en la cohorte general, con reducciones del riesgo de entre el 50 % frente a insulina y el 23 % frente a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (Wang *et al.*, 2024c).

En pacientes con diabetes tipo 2, se dispone de los resultados de un estudio de cohortes retrospectivos con datos de 1 651 452 pacientes. Tras un seguimiento de hasta 15 años, en comparación con insulina, el tratamiento con fármacos del grupo de los arGLP-1 se asoció con un menor riesgo en 10 de los 13 tipos de cáncer estudiados<sup>9</sup> (Wang *et al.*, 2024d).

#### • Efectos cognitivos

Aunque aún en fase de investigación, hay indicios de que estos fármacos podrían ofrecer beneficios en el ámbito neurológico. Estudios preclínicos y algunos ensayos clínicos tempranos han sugerido que los agonistas del receptor de GLP-1 pueden mejorar la función cognitiva y ofrecer efectos neuroprotectores, posiblemente mediante la reducción del estrés oxidativo y de la inflamación cerebral. Esto plantea la posibilidad de explorar su uso en enfermedades neurodegenerativas, como la de Alzheimer, aunque aún se requiere de pruebas más sólidas procedentes de estudios controlados. Por ejemplo, una revisión sistemática que incluyó seis estudios (cuatro de ellos fueron ensayos aleatorizados y controlados) no encontró a este respecto diferencias entre el tratamiento –liraglutida, exenatida o lixisenatida– y placebo (Liang *et al.*, 2024). No obstante, sí se han observado ciertos efectos beneficiosos, por ejemplo en el transporte cerebral de glucosa, que podrían asociarse con una mejora de los síntomas cognitivos en enfermedades como el alzhéimer, pero todavía se requiere de estudios más amplios y a largo plazo que corroboren este efecto.

<sup>9</sup> Se incluyeron en el análisis 13 tipos de cáncer frecuentemente asociados con la obesidad: esofágico, colorrectal, de endometrio, de vesícula biliar, renal, hepático, de ovario, de

estómago, de tiroides, de mama, pancreático, meningioma y mieloma múltiple.

### • Enfermedades reumáticas

La obesidad y el sobrepeso actúan como factores de riesgo y también como agravantes de numerosas enfermedades reumáticas. El exceso de peso se asocia con una sobrecarga sobre huesos y articulaciones que empeora la inflamación y el dolor, así como la calidad de vida de pacientes con enfermedades como artrosis, artritis reumatoide u osteoartritis.

En un estudio de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se incluyeron 407 pacientes con osteoartritis de rodilla, que fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir semaglutida en una dosis semanal de 2,4 mg por vía subcutánea o placebo. Tras 68 semanas de tratamiento, se observaron mejoras estadísticamente significativas en el grupo que recibió semaglutida: una reducción del peso corporal del 13,7 % vs. 3,2 % con placebo ( $p < 0,001$ ) y una reducción de la puntuación en la escala WOMAC<sup>10</sup> de dolor de 41,7 puntos vs. 27,5 puntos con placebo ( $p < 0,001$ ) (Bliddal *et al.*, 2024).

### • Posibles efectos sobre la fertilidad

Está bien documentado que las personas con obesidad o sobrepeso pueden sufrir alteraciones en la funcionalidad de las hormonas sexuales, por lo que, en estos casos, la pérdida de peso que permiten obtener estos fármacos podría ayudar a mejorar la fertilidad. Adicionalmente podría haber otros mecanismos que expliquen de forma directa el efecto de semaglutida sobre la fertilidad.

En un estudio preclínico en ratas se observó que la activación farmacológica del receptor farnesoide X inhibe la secreción de GLP-1 en ratas hembra (Yun *et al.*, 2024), produciendo síntomas similares a los del síndrome de ovario poliquístico (SOP) que se asocian con problemas de fertilidad. En cambio, el uso de liraglutida mejoró los síntomas vinculados al SOP, pudiendo constituir otro mecanismo por el que, en situaciones específicas, los análogos de GLP-1 mejoran potencialmente la fertilidad, al menos en modelos animales. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que la semaglutida y el resto de arGLP-1, incluyendo el

agonista dual tirzepatida, son fármacos **contraindicados durante el embarazo** por el riesgo de toxicidad fetal, por lo que se recomienda emplear métodos anticonceptivos durante el tratamiento y suspenderlos antes de un embarazo planeado con el objetivo de evitar riesgos.

### Perfil de seguridad

Los agonistas del receptor de GLP-1 y el agonista dual tirzepatida han revolucionado el manejo de la obesidad y el sobrepeso, ofreciendo beneficios significativos en el control glucémico y del peso. En general, estos fármacos presentan un **perfil de seguridad favorable**, respaldado por numerosos ensayos clínicos y algunos estudios postcomercialización. Sin embargo, la extrema popularización de estos fármacos ha revelado –al mismo tiempo que potenciales efectos terapéuticos– efectos adversos que, debido a su baja frecuencia, resulta difícil identificar durante el desarrollo clínico.

En cualquier caso, el efecto adverso más frecuente y característico con estos fármacos son las **molestias gastrointestinales**, que al menos en parte se explican por su mecanismo de acción, relacionado con el enlentecimiento del vaciado gástrico y el aumento de la sensación de saciedad. Son frecuentes, especialmente durante la fase de escalado hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, las náuseas, vómitos, diarrea o el estreñimiento. Aunque suelen ser leves y presentar una tendencia a mejorar, algunas personas abandonan el tratamiento o no alcanzan las dosis de mantenimiento recomendadas debido a la intolerancia a estos efectos secundarios. Por ello, es fundamental que el uso de estos agentes se base en criterios clínicos rigurosos, con un escalado gradual de la dosis –respetando lo indicado en prospecto y ficha técnica– y un seguimiento clínico que permita maximizar sus beneficios terapéuticos sin comprometer la seguridad del paciente.

Adicionalmente, se han ido identificando a lo largo de los últimos años señales indicativas de un posible vínculo entre estos medicamentos y eventos adversos poco frecuentes y no estrictamente previsibles en función de su

<sup>10</sup> La escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) consiste en una escala de 0 a 100

puntos en la que mayores puntuaciones indican mayor impacto del dolor.

perfil farmacodinámico conocido. En este sentido, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) anunció en julio de 2023 que su Comité de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) se encontraba analizando<sup>11</sup> la posible relación entre el consumo de medicamentos con semaglutida y liraglutida y algunos casos de **ideación suicida**, si bien por el momento no se puede concluir que exista una relación causa-efecto. A este respecto, recientemente se ha publicado un estudio en el que se descartó la relación causal entre los análogos de GLP-1 autorizados por la FDA y la ideación suicida, el intento de suicidio o el suicidio consumado (McIntyre *et al.*, 2024).

Con menor frecuencia se han descrito otros eventos adversos que pueden ser graves, como pancreatitis e incremento de enzimas pancreáticas (como la amilasa y la lipasa), aumento de la frecuencia cardíaca o cambios en la percepción del sabor (disgeusia). Entre ellos, podría destacar por su potencial gravedad el riesgo de pancreatitis, que en un estudio comparativo observacional se ha estimado que puede ser alrededor de un 146 % superior que en pacientes diabéticos tratados con fármacos distintos a los arGLP-1 (Xie *et al.*, 2025).

Recientemente, se han dado a conocer varios estudios que han examinado un posible vínculo entre el uso de estos fármacos y eventos de tipo oftálmico, principalmente **neuropatía óptica isquémica no arterítica** (NAION, por sus siglas en inglés)<sup>12</sup>. No obstante, los resultados disponibles indican o bien que no es posible determinar si existe una relación causa-efecto entre la administración de un arGLP-1 y un evento de NAION (Katz *et al.*, 2025), o bien que al menos con semaglutida no existe un riesgo incrementado, en base a datos analizados en un estudio de cohortes retrospectivas en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2 o ambos (Chou *et al.*, 2024).

La relación entre los agonistas del receptor de GLP-1, incluida la tirzepatida, y el **cáncer de tiroides** también ha sido objeto de investigación. En estudios preclínicos en roedores se ha

observado que tratamientos con liraglutida y exenatida semanal inducen proliferación de células C de la tiroides y formación de tumores en ratas y ratones, lo que sugiere un riesgo potencial de cáncer de tiroides medular. Sin embargo, a pesar de los hallazgos en animales, los estudios en humanos tienden a no apoyar una asociación significativa entre la administración de estos medicamentos y el cáncer de tiroides. Un reciente estudio (Baxter *et al.*, 2025) analizó datos de seis países entre 2007 y 2023, comparando 98 147 usuarios de arGLP-1 con 2 488 303 usuarios de inhibidores de DPP-4 (como vildagliptina o sitagliptina), y no encontró pruebas significativas de un aumento en el riesgo de este tipo de cáncer, con un seguimiento de 1,8-3,0 años. En cualquier caso, este seguimiento puede considerarse todavía demasiado corto para establecer conclusiones a largo plazo, y habrá que esperar a las investigaciones en curso para concluir sólidamente.

### Un riesgo adicional: la banalización del tratamiento de la obesidad

La popularización a través de medios de comunicación y, especialmente, en redes sociales de los agonistas del receptor GLP-1 y la tirzepatida ha contribuido a posicionarlos rápidamente como “soluciones milagrosas” para la pérdida de peso. Este fenómeno plantea varios riesgos y desafíos.

En primer lugar, la agresiva promoción de estos fármacos, a menudo a través de redes sociales, puede generar expectativas poco realistas en la población. Con frecuencia, se difunden testimonios y resultados que resaltan –o incluso exageran– los beneficios, mientras que se minimizan o se omiten aspectos importantes como los efectos secundarios, la necesidad de receta para adquirir estos medicamentos y la importancia del seguimiento clínico (Chetty *et al.*, 2025). Este sesgo puede conducir a un uso indiscriminado y a la adquisición fuera del canal farmacia, lo que pone en riesgo la seguridad de los pacientes. Desde el

<sup>11</sup> Información disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>.

<sup>12</sup> La neuropatía óptica isquémica no arterítica se produce como consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo en

el nervio óptico, provocando una pérdida repentina de la visión en el ojo. Aunque en algunos casos se produce una recuperación parcial de la visión, habitualmente la pérdida de visión es permanente.

punto de vista **ético**, es crucial equilibrar el interés comercial con la responsabilidad de salvaguardar la salud pública. Los profesionales sanitarios deben actuar como garantes de un uso racional y seguro, asegurándose de que los pacientes reciben una información completa y veraz sobre los beneficios y riesgos de estos tratamientos. Asimismo, se debe promover un entorno en el que la innovación terapéutica se acompañe de una supervisión ética y regulatoria que limite el uso inapropiado y fomente una toma de decisiones basada en pruebas y en las necesidades reales de cada persona.

Los mensajes publicitarios y la promoción en redes sociales suelen soslayar de forma particular un hecho ya bien documentado: el **efecto rebote** o de ganancia de peso que se produce tras cesar la administración de estos fármacos, especialmente cuando el tratamiento no se acompaña de cambios en el estilo de vida, con una dieta adecuada y la práctica regular de ejercicio físico.

Tanto durante el desarrollo clínico de semaglutida como de tirzepatida se ha analizado la magnitud de este efecto rebote. Por ejemplo, en el estudio STEP 4, 803 pacientes inicialmente tratados con semaglutida durante 20 semanas fueron reasegurados para continuar recibiendo el fármaco durante 48 semanas adicionales (n= 535) o placebo (n= 268). En este periodo de 48 semanas, los pacientes que continuaron con semaglutida experimentaron una pérdida del 7,9 % del peso corporal, mientras que los que cambiaron a placebo ganaron de media un 6,9 % de peso (Rubino *et al.*, 2021). En el caso de tirzepatida, en el estudio SURMOUNT 4, tras 36 semanas de tratamiento con tirzepatida, 670 se reaseguraron en proporción 1:1 para continuar recibiendo tirzepatida o placebo hasta la semana 88. En estas 52 semanas, los pacientes tratados con tirzepatida perdieron un 5,5 % de peso adicional, mientras que los que cambiaron a placebo ganaron una media de un 14,0 % de peso (Aronne *et al.*, 2024). Estos resultados subrayan la importancia de establecer unos hábitos de vida saludable como principal estrategia de prevención de la obesidad y mantenimiento de un peso adecuado.

Por otro lado, las **desigualdades en el acceso** a los tratamientos con estos medicamentos son un aspecto de creciente preocupación, ya que suelen tener precios elevados que limitan su disponibilidad para amplios sectores de la población. El elevado coste de estos medicamentos implica que en muchos países su uso está restringido a pacientes con recursos económicos suficientes. Esta situación crea una brecha entre quienes pueden permitirse acceder a tratamientos innovadores y quienes carecen de estos recursos y, en este sentido, se debe mencionar que ninguno de los medicamentos indicados exclusivamente como tratamiento de la obesidad o el sobrepeso asociado a otras comorbilidades se encuentra actualmente financiado en España.

Además, la elevada demanda de estos medicamentos es uno de los factores que explica sus **problemas de suministro** a nivel global. Esta situación se debe a que la capacidad de producción y distribución de estos medicamentos, originalmente diseñada para un uso más restringido en el tratamiento de la diabetes y casos específicos de obesidad, se ha visto sobrepasada por una demanda que supera ampliamente las previsiones iniciales.

En España, los problemas de suministro de estos medicamentos han sido notables y prolongados, especialmente con semaglutida, con posibles repercusiones sobre el tratamiento de personas con diabetes tipo 2, pues el desabastecimiento puede llevar a sustituciones con tratamientos menos eficaces o a interrupciones en el tratamiento. Esta situación ha motivado la emisión por parte de la AEMPS de varias notas informativas<sup>13</sup> relativas a la situación de suministro de estos medicamentos, en las que resalta asimismo que su prescripción debe realizarse de acuerdo a las condiciones autorizadas en la ficha técnica.

### Perspectivas de futuro en la farmacoterapia de la obesidad

En los últimos años, la investigación en el tratamiento farmacológico de la obesidad ha avanzado significativamente, centrándose en la búsqueda de nuevas vías metabólicas y en el

<sup>13</sup> La última de ellas, de diciembre de 2024, puede consultarse en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-actualiza->

[la-situacion-de-suministro-de-los-medicamentos-analogos-del-glp-1-2/](https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-actualiza-la-situacion-de-suministro-de-los-medicamentos-analogos-del-glp-1-2/).

desarrollo de nuevos agentes que actúan sobre múltiples dianas para mejorar la eficacia en la reducción del peso.

Nótese que desde 2024 se encuentra disponible en España el primer medicamento indicado específicamente en el tratamiento de la obesidad asociada al síndrome de Bardet-Biedl o a deficiencia de proopiomelanocortina (POMC) o del receptor de leptina (LEPR). **Setmelanotida** (Imcivree®) actúa a nivel del sistema nervioso central como agonista selectivo de los receptores de melanocortina 4, interactuando con ellos de forma similar a su ligando natural (la hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$ ), conduciendo a un efecto anorexígeno. Tal y como se detalla en el artículo previamente publicado en la revista *Pañorama Actual del Medicamento* (Caballero, 2024a), la administración subcutánea de setmelanotida se asocia con pérdidas de peso en el entorno del 6,5 % en pacientes con síndrome de Bardet-Biedl, del 25 % en pacientes con deficiencia de POMC y del 12,5 % en pacientes con deficiencia de LEPR.

#### • Nuevas vías y dianas

- **NK2R**: se trata de un receptor (de neurocinina 2) ubicado en distintos tejidos del organismo, como el cerebro y el tracto gastrointestinal. Investigaciones recientes en ratones y en macacos han mostrado que la activación de NK2R incrementa el gasto energético y disminuye el apetito (Sass *et al.*, 2024).
  - **Neuronas neuropeptidérgicas**: se han identificado en el núcleo del rafe dorsal del tronco encefálico y parecen desempeñar un papel crucial en la regulación de la saciedad. Estas neuronas expresan colecistocinina (una hormona producida en el intestino delgado que también actúa como neurotransmisor, habitualmente abreviada por sus siglas en inglés: **CCK**) y su activación parece reducir la ingesta al inducir sensación de saciedad (Chowdhury *et al.*, 2025).
  - **Proteína MCJ**: una investigación liderada por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas y por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares de España ha permitido identificar el papel de una proteína, denominada *methylation-controlled J protein* (MCJ), como un regulador fundamental de la termogénesis en el tejido adiposo. Su eliminación en un modelo murino de obesidad resultó en un incremento de la termogénesis, contribuyendo a la pérdida de peso (Cicuéndez *et al.*, 2025).
- **Fármacos en desarrollo**
    - **Orforglipron**: agonista oral de GLP-1. En un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, tras 26 semanas de tratamiento se asoció con pérdidas de peso dosis-dependientes de entre el 8,6 % y el 12,6 % frente a una pérdida del 2,0 % con placebo respecto al peso corporal basal. Al igual que con los agonistas de administración subcutánea, los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron de tipo gastrointestinal (Wharton *et al.*, 2023).
    - **Lotiglipron**: agonista oral de GLP-1. En un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, tras 20 semanas de tratamiento se asoció con pérdidas de peso de hasta el 7,5 % con la dosis más elevada frente a una pérdida del 1,8 % del peso con placebo. El análisis del perfil de seguridad reveló incrementos de transaminasas hepáticas en aproximadamente un 6 % de los participantes que motivaron la finalización del desarrollo clínico del fármaco (Amin *et al.*, 2025).
    - **Retatrutida**: es un agonista triple de los receptores de GLP-1, GIP y glucagón de administración subcutánea. En un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, tras 48 semanas de tratamiento ha inducido pérdidas de peso del 22,8 % con una dosis semanal de 8 mg y del 24,2 % con una dosis semanal de 12 mg, frente a una pérdida de solo el 0,1 % con placebo. También se observaron reducciones notables en la acumulación de grasa hepática, alcanzando un 80-86 % de los pacientes valores normales tras 24 semanas de tratamiento con las dosis de 8 y 12 mg frente a un 0 % con placebo. Los eventos adversos más frecuentes

fueron de tipo gastrointestinal (Sanyal *et al.*, 2024).

- **Survodutida:** agonista dual de los receptores de GLP-1 y de glucagón. En un análisis de los resultados de un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis y de 46 semanas de duración se reportaron pérdidas de entre el 6,2 % y el 14,9 % del peso frente a una pérdida del 2,8 % con placebo (Le Roux *et al.*, 2024).
- **Maridebart cafraglutida:** es una molécula biespecífica que combina un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de GIP y un agonista del receptor de GLP-1. En estudios preclínicos, una administración semanal durante 6 semanas en un modelo animal (macacos) se asoció con pérdidas de entre el 11 % y el 13 % del peso corporal (Véniant *et al.*, 2024), pero por ahora no se dispone de resultados de eficacia a este respecto en humanos.
- **G49:** es un fármaco en investigación análogo de la oxintomodulina que actúa como agonista dual de los receptores de GLP-1 y glucagón. Su administración subcutánea en ratones ha revelado efectos metabólicos que se asemejan a los de una cirugía bariátrica, provocando mejoras en la secreción de insulina, una reducción de la sensación de saciedad y un retraso en el vaciamiento gástrico, junto con un aumento del gasto energético relacionado con la actividad agonista sobre los receptores de glucagón (Valdecantos *et al.*, 2024).

Cabe mencionar también el interés por el desarrollo de nuevas formulaciones que permitan administrar arGLP-1 ya conocidos, como semaglutida, liraglutida o tirzepatida, por vía oral. Aunque ya se dispone de una presentación comercial de semaglutida por vía oral<sup>14</sup>, esta carece por ahora de indicación en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso.

<sup>14</sup> En este medicamento (Rybelsus®), la semaglutida se encuentra recubierta con un promotor de la absorción denominado salcaprozato de sodio, que también impide parcialmente la degradación enzimática del fármaco. La dosis absorbida es muy

La naturaleza peptídica de estos fármacos –a diferencia de las nuevas opciones en estudio, como orforglipton, que son moléculas pequeñas–, supone un desafío de cara a la administración por vía oral. Para salvar este escollo, se están investigando diversas formas con portadores (*carriers*) que encapsulen el fármaco en forma de liposomas, micelas o dendrímeros, evitando su degradación. En estudios preclínicos, se ha investigado, por ejemplo, la administración de un comprimido recubierto formado por un arGLP-1 con ácido quenodesoxicólico y galato de propilo, alcanzando una biodisponibilidad del 10,1 % (Tyagi *et al.*, 2023).

## Medidas no farmacológicas

Como ya se ha indicado, la **dieta** hipocalórica y el **ejercicio** físico personalizados constituyen el **primer escalón del tratamiento de la obesidad**.

### Dieta

Cualquier medida dietética que se contemple en el tratamiento de la obesidad debe partir del principio “*consumir menos energía de la que se gasta*”, el cual se complementa con otro no menos importante que determina que “*cualquier restricción energética que se haga no debe comportar ningún riesgo para la salud del paciente*”. El objetivo, en definitiva, es conseguir una reducción progresiva del peso, no traumática, lenta y siempre con un buen control de la función renal. Para ello, la recomendación de los especialistas es seguir una **dieta mediterránea hipocalórica**, la más beneficiosa por ser equilibrada y saludable, con baja ingesta de ácidos grasos saturados, *trans* y azúcares añadidos, y un alto consumo de fibra vegetal y ácidos grasos monoinsaturados. Conviene recordar que la dieta hipocalórica clásica –recomendada en la mayor parte de guías y consensos–, que establece un déficit de 500-1000 calorías/día y un reparto equilibrado de nutrientes (45-55 % de hidratos de carbono, 15-25 % de proteínas, 25-35 % de grasas totales y 20-40 g de fibra), suele

baja (de en torno al 1 % de la dosis administrada), aunque suficiente para ejercer un efecto farmacológico hipoglucemiante, por lo que está indicado como tratamiento de la diabetes tipo 2.

presentar una escasa adherencia por parte de los pacientes, con una alta tasa de abandonos.

### Ejercicio físico

Como segundo pilar del tratamiento se suelen aconsejar al menos 30 minutos de actividad física moderada 4-5 días a la semana desde la infancia, como pauta adicional al ejercicio que el niño desarrolle en el centro escolar. Los sujetos sedentarios (gasto de < 500 kcal semanales en ejercicio físico) presentan una mayor tasa de mortalidad por todas las causas respecto a quienes se consideran físicamente activos (consumo de > 2000 kcal/semana); en un término medio se encontraría un grupo poblacional poco definido, pero que probablemente se beneficiaría en buena medida del ejercicio físico. En todo caso, tanto para pacientes obesos como para pacientes diabéticos o con dislipemias, el ejercicio físico se debe adecuar –en términos de intensidad, duración y frecuencia– progresivamente hasta la consecución de los objetivos terapéuticos.

Los sujetos obesos suelen presentar una gran dificultad para realizar ejercicio físico, ya que presentan un bajo nivel de entrenamiento y, con frecuencia, padecen problemas osteoarticulares. Para evitar la sobrecarga articular, es mejor nadar o montar en bicicleta que correr. Es también muy importante incidir en el aspecto de cambio de hábitos dietéticos, así como en el incremento del gasto calórico con las actividades cotidianas (subir y bajar escaleras en vez de usar ascensor, dejar el coche aparcado lejos del sitio de destino, etc.). El ejercicio físico recomendado es el **aeróbico**<sup>15</sup> (caminar es la opción preferente), durante 30-90 minutos diarios, preferiblemente en 3 sesiones con descansos entre ellas. Son recomendables ejercicios de resistencia 2 o 3 días a la semana que impliquen a los principales grupos musculares, utilizando 8-10 ejercicios diferentes, con un conjunto de 10-15 repeticiones para cada tipo de ejercicio programado. Este tipo de ejercicios tiene una importancia mayor si cabe después de la cirugía, para

contrarrestar la pérdida de masa magra y mantener la actividad termogénica del organismo.

No obstante, aunque los efectos beneficiosos del ejercicio sobre la reducción de los niveles de grasa, sobre el riesgo cardiovascular y la salud en general, siempre debe acompañarse de un plan de alimentación bien estructurado.

### Cirugía

La cirugía de la obesidad representa en la actualidad el tratamiento de elección únicamente para los casos de **obesidad mórbida** con IMC superiores a 40 kg/m<sup>2</sup> (mantenido más de 3-5 años) y en los que el tratamiento médico no ha dado resultados satisfactorios tras al menos 1 año; o bien cuando el IMC es superior a 35 kg/m<sup>2</sup> y se asocia a comorbilidades graves. Para ese perfil de paciente la cirugía representa la única posibilidad terapéutica efectiva a largo plazo tras el fracaso de los métodos no quirúrgicos (dieta, ejercicio físico, terapia conductual y/o tratamiento farmacológico). Su objetivo consiste en reducir la mortalidad asociada a la obesidad, controlar las patologías relacionadas con la misma y mejorar la calidad de vida a través de una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo, y con un mínimo de complicaciones, sin necesidad de que el paciente tenga que alcanzar su peso ideal.

El término **cirugía bariátrica** engloba al conjunto de procedimientos quirúrgicos usados para tratar la obesidad, buscando reducir el peso corporal a través de la disminución del aporte energético y de la formación de grasa corporal, así como estimular el consumo de la grasa ya formada, todo ello bajo dos perspectivas: restringir o reducir los alimentos ingeridos o modificar la absorción de nutrientes.

De forma previa a la intervención, se debe insistir al paciente en la necesidad de abandonar los hábitos tóxicos, especialmente el tabaco, hacer ejercicio físico moderado diario (siempre que no esté contraindicado), y modificar los hábitos alimentarios, incluyendo el inicio

<sup>15</sup> El ejercicio aeróbico incluye cualquier tipo de ejercicio practicado a niveles moderados de intensidad durante periodos de tiempo extensos. Permite utilizar las reservas de grasa (triglicéridos) y glúcidos (glucógeno) corporales como combustibles metabólicos, empleando vías oxidativas para la generación de la energía requerida por la actividad muscular (en forma de ATP y otras moléculas energéticas). En contraposición, el

ejercicio anaeróbico –las primeras fases del ejercicio y cualquier sobreesfuerzo muscular violento o intenso– es aquél en que la producción de la energía requerida por el incremento de la demanda muscular se afronta empleando vías metabólicas complementarias que no utilizan oxígeno, mucho menos eficientes energéticamente.

de una dieta específica hipocalórica durante las 2-3 semanas previas a la cirugía.

Hoy en día la mayoría de las intervenciones se realizan mediante laparoscopia, que reduce la estancia y el dolor posoperatorios, además de favorecer la recuperación de los pacientes obesos mórbidos y con comorbilidades (respiratorias, especialmente). Las **técnicas restrictivas** son procedimientos que reducen el volumen de la cavidad gástrica y que, consecuentemente, limitan la ingesta de alimentos; entre ellas cabe citar la gastroplastia vertical en banda, la gastroplastia vertical anillada, la banda gástrica ajustable, la manga gástrica o gastrectomía vertical, o la plicatura gástrica, entre otras. Las técnicas malabsortivas – como el *bypass* yeyunoileal – son mucho menos frecuentes que las anteriores.

### Otros procedimientos no quirúrgicos

Entre los diversos dispositivos y técnicas no farmacológicas que se utilizan en personas obesas cuando el tratamiento con dieta hipocalórica y aumento de la actividad física no logran una pérdida de peso suficiente, destaca el

**balón intragástrico**. Consiste en la implantación por vía endoscópica de un balón de silicona (500-700 ml) relleno de suero fisiológico y un colorante (azul de metileno), que se mantiene habitualmente durante 6-7 meses, produciendo en el paciente una disminución de la ingesta oral y una sensación de plenitud precoz por la distensión gástrica que provoca; tal sensación se conserva por más tiempo, ya que el balón disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico. La pérdida de peso asociada a su implantación es notable (ronda los 15-20 kg), pero en la mayoría de los casos se produce una recuperación tras la retirada. Esta técnica se considera más bien como un tratamiento de transición hacia otro tipo de tratamiento con efectos más permanentes, normalmente quirúrgico. En ningún caso se acepta como alternativa al tratamiento dietético-farmacológico, habida cuenta de la recuperación de peso tras su eliminación.

Otro procedimiento utilizado es la estimulación gástrica implantable (*marcapasos gástrico*), que regula el apetito enviando descargas neuroeléctricas para producir sensación de saciedad (Díez *et al.*, 2019).

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes con sobrepeso u obesidad, y a ciudadanos con antecedentes o riesgo aumentado de padecerlos. A la vista de las particularidades de la enfermedad, y teniendo en consideración que la práctica totalidad de los pacientes obesos tendrá un tratamiento crónico a nivel ambulatorio (con visitas frecuentes a la farmacia para obtener la medicación frente a las comorbilidades), la figura del farmacéutico como el profesional sanitario más cercano y accesible para la población adquiere un gran interés en la promoción de la prevención, en la detección de factores de riesgo y signos de alerta para una actuación temprana, y en la consecución de los objetivos del proceso terapéutico.

Dadas las características de la red española de farmacias –amplitud de horarios, capilaridad y ubicuidad–, parece evidente el vasto potencial divulgador del farmacéutico para favorecer hábitos de vida saludables y su incuestionable papel para derivar al médico a personas con problemas relevantes de salud. Facilita, además, la disponibilidad de los medicamentos usados en la farmacoterapia coadyuvante de la obesidad (algunos de ellos dispensables sin receta médica, como los formulados con orlistat 60 mg), con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

También es preciso indicar que los pacientes obesos que sufran eventos cardiovasculares con cierto grado de gravedad, así como aquellos que por la severidad de su patología requieran la realización de procedimientos quirúrgicos, van a sufrir ingresos hospitalarios con mayor o menor frecuencia para su abordaje agudo. En ese contexto, gana especial relevancia la figura del farmacéutico hospitalario, que participará de la optimización del tratamiento farmacológico en el seguimiento por los equipos de atención especializada. Así, la coordinación asistencial entre la farmacia hospitalaria y la comunitaria se revela como un factor clave para minimizar la morbimortalidad de este tipo de pacientes.

En definitiva, con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinares de atención primaria y especializada, se pueden identificar varias vías de actuación para con los pacientes con obesidad o sobrepeso y factores de alto riesgo cardiovascular a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

### I. Educación sanitaria orientada a la prevención

Los conocimientos que el farmacéutico tiene sobre alimentación y nutrición le permiten ser una herramienta muy importante en la prevención primaria de la obesidad, tomando ventaja de la confianza de la sociedad para ofrecer consejos nutricionales y de estilos de vida muy útiles a pacientes y usuarios.

Estos consejos serán aplicables desde la infancia, pues la adquisición de hábitos saludables de vida es fundamental desde edades tempranas, teniendo en cuenta que muchos hábitos (saludables o no saludables) son difíciles de modificar una vez se han mantenido durante años. Además, alcanzar un peso saludable generalmente conlleva un proceso largo y complejo, por lo que resulta fundamental prevenir una ganancia excesiva. En este sentido, se debe insistir en que la obesidad es un trastorno metabólico crónico y que no basta con perder peso una vez. Por ello, cuando se alcance el peso adecuado, deberá establecerse una dieta de mantenimiento.

A modo de recordatorio, entre los consejos nutricionales básicos para una **alimentación saludable** que se pueden aportar desde la farmacia sobresalen los siguientes:

- Los alimentos frescos de origen vegetal deben constituir la base de cada comida, recomendándose limitar la presencia de alimentos de origen animal. Entre los alimentos preferidos están: lácteos descremados, carnes con bajo contenido graso, huevos, vegetales y frutas, cereales y derivados integrales, legumbres y aceites vegetales. En cambio, se recomienda restringir o evitar el consumo de grasas, especialmente presentes en alimentos como

lácteos enteros, carnes con grasa, o fiambres y embutidos.

- La dieta debe ser equilibrada. El uso de condimentos puede ayudar a evitar los fritos y rebozados.
- El agua debe ser la bebida principal, consumida en cantidad diaria suficiente (1,5-2 l/día). Se recomienda evitar o minimizar el consumo de bebidas alcohólicas, que aportan calorías y carecen de valor nutritivo.
- Se deben evitar los alimentos ultraprocesados y el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares (dulces, azúcar de mesa, gaseosas, golosinas, etc.).
- Se debe comer en cantidades moderadas, realizando al menos 4 comidas principales al día (desayuno, almuerzo, merienda y cena), en horarios establecidos.

El segundo pilar de la educación sanitaria en este ámbito es el de la **lucha contra el sedentarismo**. Los expertos coinciden en la necesidad de la promoción de un estilo de vida activo y de la prescripción de ejercicio físico tanto a nivel ambulatorio como a nivel hospitalario como parte fundamental de la asesoría sobre control de peso, que óptimamente debería continuarse en los centros deportivos con profesionales especializados. Lo ideal es que el paciente elija algún tipo de ejercicio que le sea agradable, cómodo de practicar y adecuado a su situación.

Conviene advertir a los ciudadanos de que en el mercado existen numerosos productos que supuestamente se recomiendan para el tratamiento del sobrepeso o la obesidad, pero que la mayoría de las veces se publicitan para perder peso sin esfuerzo (modificaciones de dieta y estilo de vida). Estos **productos milagro** suelen incluir mezclas diversas (diuréticos como el té verde, la cola de caballo o el té de java (*Orotosiphon aristatus*), anfetaminas, y/o laxantes como la zaragatona (*Plantago psillyum*), la ispágula (*Plantago ovata*), el fucus, el sen o cáscara sagrada), cuyo uso sin control puede ser perjudicial para su salud. Algunos de estos suplementos alimenticios pueden encontrarse en supermercados, tiendas especializadas, herbolarios y, sobre todo, a través de Internet. Su venta se ha multiplicado en los últimos años, y suele concentrarse en las épocas de antes y durante el verano. Sus principales

acciones fisiológicas son laxantes, diuréticas, carminativas, estimulantes tiroideos y estimulantes del sistema nervioso central, funciones que pueden ser peligrosas si se utilizan en periodos prolongados de tiempo y sin una supervisión médica.

En esta línea se pueden esbozar una serie de **consejos prácticos y advertencias** aplicables a la mayoría de los pacientes obesos:

- Acuda a su médico para que le oriente y establezca de acuerdo con él objetivos alcanzables antes de tomar decisiones.
- No se deje engañar, ya que tiene mucho que perder: no recurra a tratamientos farmacológicos sin registro oficial; no siga nunca un tratamiento en el que no se especifique la composición cuantitativa y cualitativa; recuerde que las autoridades sanitarias retiraron los medicamentos que contenían anfetaminas indicadas en el tratamiento de la obesidad al valorar que comportaban más riesgo que beneficio, por lo que su utilización ilegal se asocia aún a mayores riesgos; y tenga presente que las dietas rápidas consiguen perder peso a costa del agua corporal y la masa muscular, sin eliminar la grasa: volverá a recuperar peso a la misma velocidad y pondrá en juego su salud.
- Adopte pequeñas costumbres que le ayuden a controlar la comida y pida a su familia que le apoye. Para ello, planifique lo que va a comer (incluso lo que compra) e intente no picar mientras cocina, establezca un lugar y un horario fijo para las comidas, coma sentado y sin prisas, utilice platos pequeños y coma a bocados pequeños, mastiando lentamente.

Por último, como divulgador sanitario, el farmacéutico también puede **resolver** ciertas **dudas** que presenten los ciudadanos, así como **combatir** posibles **bulos** que puedan difundirse, incluyendo aquellos relativos a la medicación coadyuvante. Algunos ejemplos se exponen a continuación.

- *¿Engordan menos los productos "light"?*  
Para ser calificados así, este tipo de productos, que están proliferando mucho últimamente, deben acompañarse de una reducción del valor energético de  $\geq 30\%$  con respecto al producto convencional. El

aporte de calorías suele reducirse mediante la disminución de la cantidad de hidratos de carbono, sustituidos generalmente por edulcorantes, aunque también puede disminuirse el aporte de grasas. Los alimentos *light* son menos calóricos, pero no quiere decir que no aporten calorías. En general, no suelen formar parte de una dieta saludable, y su abuso en la dieta puede aumentar el riesgo de que se produzcan desequilibrios nutricionales. Es recomendable consultar el etiquetado nutricional de los mismos y hacer un consumo adecuado dentro de una dieta nutricionalmente equilibrada.

- *¿Qué aumento de peso se considera normal durante el embarazo?* Durante el embarazo es recomendable que se vaya ganando peso progresivamente, entre 8 y 12 kg (1-2 kg el primer trimestre, 3,5-4 kg el segundo, y 5-5,5 kg el tercer trimestre). Las mujeres con bajo peso deben aumentar más de peso, mientras que las mujeres con sobrepeso u obesas necesitan menor aumento. Cabe destacar que estas últimas tienen un mayor riesgo de presentar problemas durante el embarazo, como abortos espontáneos, diabetes gestacional, preeclampsia, necesidad de realizar cesárea, etc. A la paciente embarazada con sobrepeso u obesa se le debe recomendar que tenga una alimentación saludable y que no siga una dieta de adelgazamiento mientras dure el embarazo.
- *Una amiga me ha recomendado una dieta que dice que es muy efectiva.* Cada vez existen más “dietas milagro” que aseguran proporcionar una reducción de peso rápida y sin esfuerzo, y suelen tener nombres atractivos (“de la alcachofa”, “de la piña”, “del pomelo”, etc.). La mayoría de ellas son hipocalóricas y nutricionalmente desequilibradas, por lo que pueden llegar a suponer un riesgo para salud: si bien provocan una pérdida de peso temporal, pueden causar importantes desequilibrios en el organismo. La reducción de peso suele basarse en la pérdida de líquidos y electrolitos, reservas de glucógeno y proteínas corporales, pero no en pérdida de grasa, que es lo fundamental. Para ello, la clave reside en la realización de ejercicio físico de forma constante y la adquisición de unos buenos hábitos alimentarios mediante el consejo de un

profesional sanitario.

- *Soy portador de un marcapasos, ¿puedo medir mi porcentaje de grasa corporal a través de una báscula de bioimpedancia?* Este tipo de básculas miden el peso de la persona y la composición corporal (porcentaje de grasa, músculo, agua, etc.) mediante la determinación de la bioimpedancia o resistencia que el tejido graso opone al paso de una corriente alterna imperceptible (procedente de los electrodos). Aunque son seguras, no se recomienda que las utilicen mujeres embarazadas ni personas con marcapasos (pueden afectar a la actividad eléctrica de esos dispositivos).
- *He oído que la metformina se utiliza para perder peso, ¿es así?* La metformina es un fármaco de administración oral que se emplea para disminuir los niveles de glucosa en la diabetes *mellitus* tipo 2; es, de hecho, el fármaco de elección en esos pacientes, y especialmente en los que tienen sobrepeso. Si bien es cierto que su empleo se puede asociar a una reducción de peso en diabéticos, no está indicado para ello, y sus efectos secundarios pueden ser potencialmente graves, por lo cual no debe tomarse nunca sin el control médico correspondiente. De nuevo, el mejor consejo es el de adelgazar a través de hábitos saludables y acudir al médico o nutricionista si no se consigue.

## II. Evaluación nutricional y detección precoz

Siempre que se observe un problema de sobrepeso o se detecte una situación de riesgo, el farmacéutico puede contribuir al adecuado diagnóstico mediante la **valoración del estado nutricional** del individuo. Con este fin, puede resultar de interés la exploración física de ciertas zonas u órganos corporales con elevada capacidad de regeneración (piel, cabello, labios, ojos, etc.), cuyo estado puede alertar sobre posibles deficiencias nutricionales. Conocer los antecedentes familiares, los tratamientos (medicamentos que puedan interactuar con alimentos, que modifiquen el apetito, etc.), la situación económica, cultural o el estilo de vida de los pacientes, también puede ayudar a detectar posibles deficiencias nutricionales.

Se puede complementar la información de interés mediante la cuantificación de la ingesta

de nutrientes durante un periodo de tiempo medio. La comparación de los datos obtenidos con las tablas de ingestas recomendadas permitirá al farmacéutico conocer el patrón de consumo de alimentos e identificar alteraciones en la dieta. Para ello, se suele recurrir a encuestas dietéticas que pueden ser de diferentes tipos (tales como los cuestionarios de frecuencia de consumo, los diarios dietéticos, los recordatorios de 24 h, etc.) dependiendo del objetivo que se pretenda alcanzar.

De igual modo, la determinación de **parámetros antropométricos y de composición corporal** contribuirá a la detección precoz de pacientes cuya condición hace recomendable su **derivación** para un más estrecho control médico que permita una reducción temprana de los riesgos asociados a la obesidad. Si bien deben ser tomadas con precisión y por personal entrenado, son medidas fáciles de obtener que posteriormente deben compararse con tablas de referencia apropiadas. Entre otros parámetros, destacan los siguientes:

- Talla y peso: son los parámetros más habituales de medida. Se recomienda tomar las mediciones en ropa interior y sin zapatos, y con la vejiga y recto evacuados. A partir de estos datos se calcula el IMC, que se define por el peso dividido entre la talla al cuadrado  $IMC = (kg) / (m^2)$ .
- Talla y circunferencia de la muñeca: la relación entre estas medidas permite determinar la complexión mediante la fórmula [Complexión = talla (cm)/perímetro muñeca (cm)]. Según el valor obtenido, la complexión puede ser pequeña (hombres >10,1; mujeres > 10,9), mediana (hombres 9,6-10,1; mujeres 9,9-10,9) o grande (hombres < 9,6; mujeres < 9,9).
- Pliegues cutáneos: permiten estimar la cantidad de grasa corporal total, ya que en los humanos la mitad de la grasa corporal se encuentra en la capa subcutánea. Los que más comúnmente se miden son los pliegues bicipital, tricipital, subescapular y abdominal. Aunque suele ser variable, el porcentaje de grasa corporal aumenta con la edad y suele ser superior en mujeres.
- Perímetros corporales: sirven para determinar la masa muscular (perímetro del brazo) y conocer la distribución de la grasa

corporal y determinar el tipo de obesidad (perímetro abdominal). El **índice cintura-cadera** (ICC) es el cociente entre los perímetros de la cintura y cadera y es un buen indicador de la obesidad central; junto con el **índice cintura-talla** (ICT) se usa como predictor de riesgo de alteraciones cardiovasculares. El perímetro de la cintura se puede medir fácilmente con una cinta métrica, siendo preferible que el individuo esté en reposo, relajado y de pie, que se desabroche la ropa y el cinturón (que puedan comprimir su abdomen), y que relaje el abdomen; la medida se realizará en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y el ombligo, en el momento en que la persona respira lentamente y expulsa el aire. Los valores máximos saludables según la OMS: son de 88 cm y 102 cm en mujeres y hombres, respectivamente.

- Impedancia bioeléctrica: permite discriminar entre tejido magro y tejido graso corporal, basándose entre la distinta resistencia que el agua y los tejidos corporales ofrecen al paso de una corriente eléctrica.

Con la misma finalidad se puede llevar a cabo una evaluación bioquímica del estado nutricional. Conocer en la farmacia los parámetros bioquímicos de que dispone un paciente en seguimiento puede ser útil para poder detectar tanto problemas de nueva aparición como su evolución con posibles tratamientos instaurados. Existen algunos biomarcadores que aportan una información indirecta del estado nutricional por su correlación con las proteínas viscerales, el estatus energético o el balance de nutrientes; algunos de los más usados son: los niveles de albúmina, prealbúmina, transferrina, balance nitrogenado, recuento total de linfocitos, colesterol, etc.

### III. Optimización de la terapia farmacológica

Una vez confirmado el diagnóstico de obesidad y establecido el tratamiento por el médico, el farmacéutico, como profesional experto en el medicamento, debe velar por su uso seguro y eficaz para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario (donde acudirán los pacientes que sufran eventos cardiovasculares graves o vayan a someterse a procedimientos quirúrgicos), como, con igual o mayor

relevancia, en el ámbito comunitario para pacientes con sobrepeso u obesidad crónicos. Conviene recordar que el farmacéutico conoce toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, no solo la prescrita frente a la obesidad, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, aquellos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc.

En la **dispensación** de cualquier medicamento durante el curso de la enfermedad, el farmacéutico comprobará que el paciente cuenta con toda la información necesaria para que su uso sea efectivo y seguro. Debe averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, tal como: alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta, interacciones con otros medicamentos o alimentos, una duplicidad o una situación fisiológica especial (como embarazo o lactancia). En una dispensación de inicio, la labor del farmacéutico es la de asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué sirve y cuál es su correcto proceso de uso. Si se trata de una dispensación de continuación, evaluará si el medicamento está siendo eficaz y seguro, verificando los posibles cambios en el régimen terapéutico (dosis, pauta posológica, duración, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema de seguridad sospechoso de una posible reacción adversa, interacción, contraindicación, etc.

Entre la información esencial que el paciente debe conocer se encuentra el modo de administración, pues en el caso de los arGLP-1 y del agonista dual tirzepatida la administración se realiza por vía subcutánea. Es importante que el paciente se lave las manos antes de manipular la pluma precargada. La inyección subcutánea se debe realizar en el abdomen, en la parte superior del brazo o en el muslo, eligiendo una zona sin cicatrices, hematomas o irritaciones. Conviene recordar al paciente que en el prospecto puede consultar información detallada sobre el modo de administración del medicamento.

Como en tantas enfermedades que requieren cuidados crónicos, la adherencia al tratamiento pautado es uno de los pilares del abordaje de la obesidad. Así, la **promoción de un alto nivel de adherencia** a los cambios de estilo de vida, alimentación y tratamientos

farmacológicos coadyuvantes –incluyendo el posible uso de fármacos frente a comorbilidades cardiovasculares, dislipemias o diabetes– es una faceta que puede reforzarse desde la farmacia. Las estrategias para asegurar que el paciente se involucra voluntariamente en su tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos; pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias del incumplimiento pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, un menor control de la enfermedad y mayor probabilidad de complicaciones y de efectos secundarios.

De igual modo, tras una dispensación de inicio o continuación, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con los medicamentos. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los agentes anti-obesidad revertirá en una mejor calidad de vida de los pacientes. Estas labores de farmacovigilancia son especialmente importantes en el caso de los últimos fármacos incorporados (arGLP-1 y el agonista dual tirzepatida), en la medida en que la experiencia de uso con ellos es menor y, como se ha sugerido al comentar sus aspectos de seguridad, todavía se están investigando potenciales relaciones de causalidad entre la administración de estos medicamentos y algunos eventos relevantes, por ejemplo a nivel tiroideo o pancreático. A este respecto, además de lo especificado en este artículo y de la recomendación de consultar las fichas técnicas aprobadas para los medicamentos, si se tiene en cuenta que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones

farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar tratamientos.

Por otra parte, en la optimización de resultados clínicos también es crucial una adecuada **dosificación de fármacos según el peso** del paciente, especialmente en casos de obesidad mórbida. En ese ajuste posológico la figura del farmacéutico hospitalario, en coordinación con el resto del equipo asistencial, cobra una especial relevancia, por ejemplo, cuando los pacientes son ingresados para someterse a una cirugía bariátrica.

Asimismo, conviene recordar y tener presente algunos conceptos sobre el perfil beneficio-riesgo de los fármacos usados en pacientes obesos, como los descritos a continuación.

- Las personas obesas presentan volúmenes de distribución y periodos de eliminación mucho mayores, especialmente en lo que se refiere a los fármacos lipófilos (fármacos empleados en neuropsiquiatría, anestésicos generales, etc.). En cuanto a la unión a la albúmina (distribución), la obesidad no afecta significativamente, pero el aumento del colesterol y de los triglicéridos sí puede interferir en la unión a proteínas plasmáticas y aumentar la concentración de fármaco libre. Por ello, hay que tener una especial precaución cuando se usen fármacos de estrecho margen terapéutico, ya que pueden darse situaciones de toxicidad o de fracaso terapéutico. Entre los grupos de fármacos a considerar por estos riesgos están: antimicrobianos, anticoagulantes, anti-epilépticos, citostáticos, anestésicos y sedantes, y los fármacos utilizados para tratar afecciones del sistema cardiovascular.
- No se suele disponer de mucha información farmacocinética de pacientes obesos, ya que generalmente suelen quedar excluidos de los ensayos clínicos.
- En relación con el tratamiento con orlistat se debe tener en cuenta que no debe administrarse a menores de 18 años, en mujeres embarazadas o lactantes, en pacientes con malabsorción digestiva o colestasis, o a quienes tomen ciclosporina o anticoagulantes orales; solo está indicado en personas con un IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>; debe consultar al

médico antes de iniciar el tratamiento si es diabético, hipertenso, hipercolesterolémico o está en tratamiento con amiodarona; debe tomarse antes, durante o como máximo 1 h tras las comidas, no debiéndose administrar el medicamento si no come o si la comida no contiene grasa; el tratamiento no debe durar más de 6 meses, debiéndose continuar posteriormente con la dieta hipocalórica y baja en grasa para evitar recuperar la pérdida de peso. La adopción de una dieta baja en grasa evita las diarreas oleosas, la flatulencia y el meteorismo, y es recomendable tomar un complemento vitamínico al acostarse para compensar la posible pérdida de vitaminas liposolubles. En cualquier caso, se debe advertir que la pérdida de peso con orlistat es progresiva pero lenta (400-900 g/semana).

- Los agonistas del receptor GLP-1, como la liraglutida y la semaglutida, junto con el agonista dual tirzepatida, han mostrado resultados clínicos muy prometedores en el manejo de la obesidad y la diabetes tipo 2, lo que se traduce en una notable mejora en el control glucémico, reducción de peso y, en algunos estudios, beneficios cardiovasculares. En términos generales, el balance beneficio-riesgo de estos fármacos se considera favorable cuando se administran siguiendo criterios clínicos que quedan reflejados en el prospecto y la ficha técnica. Es importante destacar que estos medicamentos comparten un perfil de efectos secundarios que, aunque generalmente de intensidad leve a moderada, puede limitar la adherencia en algunos pacientes. Los efectos adversos más comunes son de naturaleza gastrointestinal, tales como náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Estos síntomas suelen disminuir con el tiempo o tras ajustar la dosis, pero en algunos casos la intolerancia puede llevar a la interrupción del tratamiento.

Finalmente, desde la perspectiva del farmacéutico comunitario, es fundamental ofrecer consejos basados en una comunicación clara y centrada en el paciente. Entre las recomendaciones clave se encuentran:

- **Informar** al paciente de la importancia de cumplir el esquema de escalado

gradual de dosis para minimizar la incidencia de efectos secundarios.

- **Monitorización de efectos adversos:** conviene aconsejar a los pacientes que registren cualquier efecto adverso y que se pongan en contacto con su médico o con el farmacéutico si los efectos son persistentes o graves.
- **Integración con cambios en el estilo de vida:** se debe reforzar la idea de que estos fármacos son una herramienta complementaria a modificaciones en la dieta y en la actividad física, y de que es habitual recuperar total o parcialmente el

peso perdido si no se produce un cambio de hábitos.

- **Gestión de expectativas:** el farmacéutico debe explicar a los pacientes que, aunque se han observado beneficios significativos en numerosos ensayos clínicos, la respuesta al tratamiento puede variar entre individuos, que no todas las personas responden adecuadamente al tratamiento y que la adherencia y el seguimiento continuo son fundamentales para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), Centro Nacional de Epidemiología (CNE).** Estudio ENE-COVID: Situación ponderal de la población adulta en España. Informe. 2023. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/ENE\\_COVID\\_ADULTOS\\_FINAL.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/ENE_COVID_ADULTOS_FINAL.pdf).
- **Amin NB, Frederich R, Tsamandouras N, Haggag AZ, Schuster T, Zmuda W et al.** Evaluation of an oral small-molecule glucagon-like peptide-1 receptor agonist, lotiglipron, for type 2 diabetes and obesity: A dose-ranging, phase 2, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2025; 27(1): 215-27. DOI: 10.1111/dom.16005.
- **Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, Cigarrán-Guldris S, Cruzado JM, Puchades MJ et al.** Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nat Med.* 2025; 31(1): 278-85. DOI: 10.1038/s41591-024-03327-6.
- **Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).** Estudio ALADINO 2023 sobre Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad. 2024. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/ALADINO\\_AESAN\\_avance.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/ALADINO_AESAN_avance.pdf).
- **Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY et al.** Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024; 331(1): 38-48. DOI: 10.1001/jama.2023.24945.
- **Baxter SM, Lund LC, Andersen JH, Brix TH, Hegedüs L, Hsieh MH et al.** Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Thyroid.* 2025; 35(1): 69-78. DOI: 10.1089/thy.2024.0387.
- **Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén-Hemmingsson J, Hjelmæsæth J et al.** Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2024; 391(17): 1573-83. DOI: 10.1056/NEJMoa2403664.
- **Caballero P.** Estado de situación de los análogos de GLP-1. *Panorama Actual Med.* 2024b; 48(473): 471-6.
- **Caballero P.** Setmelanotida (Imcivree®) en obesidad asociada al síndrome de Bardet-Biedl o a deficiencia de POMC/LEPR. *Panorama Actual Med.* 2024a; 48(474): 659-66.
- **Chetty AK, Chillakanti M, Ramachandran R, Ross JS, Chen AS.** Online Advertising of Compounded Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *JAMA Health Forum.* 2025; 6(1): e245018. DOI: 10.1001/jamahealthforum.2024.5018.
- **Chowdhury S, Kamatkar NG, Wang WX, Akerele CA, Huang J, Wu J et al.** Brainstem neuropeptidergic neurons link a neurohumoral axis to satiation. *Cell.* 2025; S0092-8674(25)00047-9. DOI: 10.1016/j.cell.2025.01.018.
- **Chou CC, Pan SY, Sheen YJ, Lin JF, Lin CH, Lin HJ et al.** Association between Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Multinational Population-Based Study. *Ophthalmology.* 2024; S0161-6420(24)00685-7. DOI: 10.1016/j.ophtha.2024.10.030.
- **Cicuéndez B, Mora A, López JA, Curtabbi A, Pérez-García J, Porteiro B et al.** Absence of MCJ/DnaJC15 promotes brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Commun.* 2025; 16(1): 229. DOI: 10.1038/s41467-024-54353-4.
- **Díez LM, Díaz O, Dévora C, Fernández del Pozo MB.** Nutrición y obesidad. En: *Trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2019; p. 323-54.
- **Federación Mundial de la Obesidad (FMO).** World Obesity Atlas 2024. Londres: World Obesity Federation. 2024. Disponible en: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>.
- **Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez-Manghi FC, Fernández-Landó L, Bergman BK et al.** Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.
- **García H, Song M.** Early-life obesity and adulthood colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2019; 43: e3. DOI: 10.26633/RPSP.2019.3.
- **Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP et al.** Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022; 28(10): 2083-91. DOI: 10.1038/s41591-022-02026-4.
- **Gasoyan H, Pfoh ER, Schulte R, Le P, Butsch WS, Rothberg MB.** One-Year Weight Reduction With Semaglutide or Liraglutide in Clinical Practice. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(9): e2433326. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.33326.
- **Hendershot CS, Bremmer MP, Paladino MB, Kostantinis G, Gilmore TA, Sullivan NR et al.** Once-Weekly Semaglutide in Adults With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2025; e244789. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.4789.
- **Katz BJ, Lee MS, Lincoff NS, Abel AS, Chowdhary S, Ellis BD et al.** Ophthalmic Complications Associated With the Antidiabetic Drugs Semaglutide and Tirzepatide. *JAMA Ophthalmol.* 2025; e246058. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2024.6058.
- **le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, Startseva E, Unsel A, Hennige AM.** Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; 12(3): 162-73. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00356-X.
- **Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J et al.** Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Nutr.* 2016; pii: S1575-0922(16)30109-7. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.002.
- **Leite G, Barlow GM, Rashid M, Hosseini A, Cohrs D, Parodi G et al.** Characterization of the Small Bowel Microbiome Reveals Different Profiles in Human Subjects Who Are Overweight or Have Obesity. *Am J Gastroenterol.* 2024; 119(6): 1141-53. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002790.
- **Liang Y, Doré V, Rowe CC, Krishnadas N.** Clinical Evidence for GLP-1 Receptor Agonists in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis Rep.* 2024; 8(1): 777-89. DOI: 10.3233/ADR-230181.
- **Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S et al.** Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023; 389(24): 2221-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.
- **McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, Kwan ATH.** The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: reports to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf.* 2024; 23(1): 47-55. DOI: 10.1080/14740338.2023.2295397.

- **Moiz A, Filion KB, Toutouchi H, Tsoukas MA, Yu OHY, Peters TM *et al*** Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Intern Med.* 2025. DOI: 10.7326/ANNALS-24-01590.
- **Nauck MA, Meier JJ.** Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20 Suppl 1:5-21. DOI: 10.1111/dom.13129.
- **Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V *et al*** A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021; 384(12): 1113-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** WHO acceleration plan to stop obesity. Ginebra: World Health Organization. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240075634>.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhague: WHO Regional Office for Europe. 2022. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353747/9/789289057738-eng.pdf>.
- **Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G *et al*** Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024; 391(2): 109-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347.
- **Richard JE, Anderberg RH, Göteson A, Gribble FM, Reimann F, Skibicka KP.** Activation of the GLP-1 receptors in the nucleus of the solitary tract reduces food reward behavior and targets the mesolimbic system. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119034. DOI: 10.1371/journal.pone.0119034.
- **Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C *et al*** Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325(14): 1414-25. DOI: 10.1001/jama.2021.3224.
- **Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R *et al*** Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327(2): 138-50. DOI: 10.1001/jama.2021.23619.
- **Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA *et al*** Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025; S2213-8587(24)00316-4. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4.
- **Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B, Wu Q, Thomas MK *et al*** Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med.* 2024; 30(7): 2037-48. DOI: 10.1038/s41591-024-03018-2.
- **Sass F, Ma T, Ekberg JH, Kirigiti M, Ureña MG, Dollet L *et al*** NK2R control of energy expenditure and feeding to treat metabolic diseases. *Nature.* 2024; 635(8040): 987-1000. DOI: 10.1038/s41586-024-08207-0.
- **Sohn JW.** Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep.* 2015; 48(4): 229-33. DOI: 10.5483/bmb-rep.2015.48.4.272.
- **Tyagi P, Patel C, Gibson K, MacDougall F, Pechenov SY, Will S *et al*** Systems Biology and Peptide Engineering to Overcome Absorption Barriers for Oral Peptide Delivery: Dosage Form Optimization Case Study Preceding Clinical Translation. *Pharmaceutics.* 2023; 15(10): 2436. DOI: 10.3390/pharmaceutics15102436.
- **Valdecantos MP, Ruiz L, Folgueira C, Rada P, Gomez-Santos B, Solas M *et al*** The dual GLP-1/glucagon receptor agonist G49 mimics bariatric surgery effects by inducing metabolic rewiring and inter-organ crosstalk. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 10342. DOI: 10.1038/s41467-024-54080-w.
- **Véniant MM, Lu SC, Atangan L, Komorowski R, Stanislaus S, Cheng Y *et al*** A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab.* 2024; 6(2): 290-303. DOI: 10.1038/s42255-023-00966-w.
- **Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R.** Association of semaglutide with reduced incidence and relapse of cannabis use disorder in real-world populations: a retrospective cohort study. *Mol Psychiatry.* 2024a; 29(8): 2587-98. DOI: 10.1038/s41380-024-02498-5.
- **Wang W, Volkow ND, Wang Q, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC *et al*** Semaglutide and Opioid Overdose Risk in Patients With Type 2 Diabetes and Opioid Use Disorder. *JAMA Netw Open.* 2024b; 7(9): e2435247. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.35247.
- **Wang L, Wang W, Kaelber DC, Xu R, Berger NA.** GLP-1 Receptor Agonists and Colorectal Cancer Risk in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes, With and Without Overweight/Obesity. *JAMA Oncol.* 2024; 10(2): 256-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5573.
- **Wang L, Xu R, Kaelber DC, Berger NA.** Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024d; 7(7): e2421305. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.21305.
- **Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R *et al*** Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med.* 2023; 389(10): 877-88. DOI: 10.1056/NEJMoa2302392.
- **Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I *et al*** Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
- **Xie Y, Choi T, Al-Aly Z.** Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nat Med.* 2025. DOI: 10.1038/s41591-024-03412-w. Errata en: *Nat Med.* 2025. DOI: 10.1038/s41591-025-03542-9.
- **Yun C, Yan S, Liao B, Ding Y, Qi X, Zhao M *et al*** The microbial metabolite agmatine acts as an FXR agonist to promote polycystic ovary syndrome in female mice. *Nat Metab.* 2024; 6(5): 947-62. DOI: 10.1038/s42255-024-01041-8.