

***Perspectiva actual de los tratamientos
farmacológicos contra la obesidad en España:
una revisión bibliográfica.***

**Current perspective on pharmacological treatments for
obesity in Spain: a literature review.**

Autora: Laura Llaguno Cuesta

Directores: Manuel Herrero Montes y Celia Gutiérrez Villegas

Grado en Enfermería

Trabajo de Fin de Grado

Santander, abril 2024

AVISO DE RESPONSABILIDAD UC

“Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido. Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros. La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

ÍNDICE

RESUMEN/PALABRAS CLAVE	4
ABSTRACT/KEYWORDS	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. JUSTIFICACIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO	5
1.2. OBJETIVOS.....	7
1.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	7
1.4. DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS.....	8
2. CAPÍTULO 1. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS EN OBESIDAD.....	8
2.1. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS	8
2.1.1 <i>Estilo de vida</i>	8
i. <i>Dieta</i>	8
ii. <i>Ejercicio físico</i>	9
iii. <i>Terapia conductual</i>	10
2.1.2 <i>Cirugía bariátrica</i>	11
3. CAPÍTULO 2. TERAPIA FARMACOLÓGICA EN OBESIDAD.....	13
3.1. AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 (ARGLP-1).....	13
3.1.1 <i>Liraglutida</i>	14
3.1.2 <i>Semaglutida</i>	16
3.2. TIRZEPATIDA.....	19
3.3. ORLISTAT	21
3.4. NALTREXONA – BUPROPION	21
4. CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN OBESIDAD	23
5. CAPÍTULO 4. LÍNEAS FUTURAS DE TRATAMIENTO EN OBESIDAD.....	25
6. CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS.....	35

RESUMEN

La obesidad es una condición crónica y compleja caracterizada por un exceso de grasa corporal, influenciada por diversos factores. En los últimos tiempos, su prevalencia ha aumentado considerablemente tanto a nivel mundial como en España, lo que ha generado un impacto significativo en el gasto sanitario y en la salud pública. A pesar de los esfuerzos por encontrar intervenciones efectivas, las medidas tradicionales como el cambio de estilo de vida y el ejercicio han sido insuficientes, lo que conduce a la necesidad de recurrir a tratamientos farmacológicos o a la cirugía bariátrica. En este contexto, están emergiendo numerosos estudios sobre los tratamientos farmacológicos como posibles estrategias efectivas para abordar esta problemática. Este trabajo describe los diferentes tratamientos farmacológicos disponibles en España para la obesidad, centrándose especialmente en los agonistas de receptores del péptido similar al glucagón-1, con el fin de ofrecer una visión actualizada sobre su eficacia, efectos adversos y aplicación, ofreciendo datos de países extranjeros sobre coste-efectividad y las futuras líneas de investigación para el manejo de esta problemática.

PALABRAS CLAVE: Obesidad, Terapia farmacológica, Péptido similar al glucagón-1, Eficacia.

ABSTRACT

Obesity is a complex chronic condition characterized by an excess of body fat, influenced by various factors. In recent years, its prevalence has increased significantly both in Spain and worldwide, leading to a considerable impact on the cost of healthcare and public health. Despite efforts to find effective interventions, traditional measures such as lifestyle changes and exercise have been insufficient, leading to the need for pharmacological treatments or bariatric surgery. In this context, numerous studies are emerging on pharmacological treatments as possible effective strategies to address this issue. This work describes the different pharmacological treatments for obesity available in Spain, with a special focus on agonists of glucagon-like peptide-1 receptors, in order to provide an updated view of their effectiveness, adverse effects, and application, offering data from foreign countries on cost-effectiveness and future lines of research for managing this issue.

KEYWORDS Obesity, Drug therapy, Glucagon like peptide 1, Efficacy.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación del objeto de estudio

La obesidad representa uno de los mayores desafíos de salud a nivel global, considerándose una pandemia que converge en numerosas complicaciones y enfermedades crónicas causando un aumento de la morbilidad y mortalidad (1). Es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar otras enfermedades crónicas no transmisibles, las cuales constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial (2). Esto a su vez, repercute en un considerable impacto económico, tanto para la sobrecarga en los sistemas de salud como para la sociedad (3).

Se trata de una enfermedad crónica y compleja, caracterizada por un exceso de tejido adiposo que tiene una etiología multifactorial. Entre las causas se incluyen factores genéticos, epigenéticos, metabólicos y ambientales. Actualmente nos encontramos inmersos en un entorno obesogénico, donde la alta disponibilidad de alimentos ricos en calorías y un estilo de vida cada vez más sedentario contribuyen al crecimiento de esta epidemia (4,5).

El tratamiento de la obesidad se centra en la pérdida de peso, su mantenimiento y la prevención de complicaciones, destacando los cambios en el estilo de vida y la farmacoterapia como las principales estrategias terapéuticas (6).

Anteriormente, la obesidad se asociaba principalmente con países de altos ingresos y niveles socioeconómicos más elevados. Sin embargo, la realidad actual muestra cómo esta enfermedad crónica afecta tanto a países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo, así como a personas de todos los niveles socioeconómicos (7).

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1.9 billones de personas en todo el mundo tienen sobrepeso, y 650 millones de ellas son obesas. La obesidad representa la quinta causa de muerte después de la hipertensión, el tabaquismo, la hiperglucemia y la inactividad física (2,5). En el año 2019, contribuyó a alrededor de 5 millones de fallecimientos debido a enfermedades cardiovasculares, diabetes tipos 2 (DM2), cáncer, trastornos neurológicos, enfermedades respiratorias crónicas y problemas digestivos. Por ello, la OMS sostiene que es crucial abordar el aumento de la obesidad para alcanzar el Objetivo 3.4 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), que busca reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles para el año 2030 (7). La repercusión sobre la Salud Pública es de tal calibre que la OMS lo ha calificado como “la epidemia de la obesidad”, y se espera que esta tendencia al alza continúe. Las proyecciones indican que para el año 2030, aproximadamente 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 7 hombres vivan con obesidad (5).

En España, los resultados de la Encuesta Europea de Salud realizada en 2020 revelaron que el 16,01% de los adultos sufren de obesidad, con un porcentaje similar entre sexos. Esta tendencia ha ido en aumento en las últimas dos décadas; a finales de los años 80, la prevalencia de obesidad en hombres era del 6,9% y en mujeres del 7%, llegando en 2020 hasta el 16,5% y el 15,54%, respectivamente. Respecto al sobrepeso, la prevalencia en España es del 32,30% en la población adulta, aunque con notables diferencias entre sexos, siendo mayor en hombres que en mujeres (8).

En conjunto, la prevalencia combinada de obesidad y sobrepeso a nivel nacional es alarmante, ascendiendo al 53,60% de la población. Más de la mitad de los hombres adultos padecen obesidad o sobrepeso (61,4%), mientras que casi la mitad de las mujeres adultas (46,10%) se encuentran en la misma situación (8).

En Cantabria, los resultados se asemejan a los nacionales. El 53,1% de la población adulta de esta Comunidad Autónoma presenta exceso de peso, el 39% padece de sobrepeso y el 14,1% de obesidad. En todas ellas, es más alto el porcentaje de hombres que de mujeres (9).

La obesidad se define como un aumento anormal o excesivo de la grasa corporal, y su grado se determina de forma cuantitativa mediante el Índice de Masa Corporal (IMC). El IMC se calcula teniendo en cuenta el peso entre la altura al cuadrado. Según la OMS, el sobrepeso se corresponde con un IMC entre 25 y 30 kg/m², mientras que la obesidad se define como un IMC igual o mayor a 30 kg/m², con diferentes grados de acuerdo a su gravedad (5).

Para la evaluación del riesgo de morbilidad se debe tener en cuenta otros factores además del IMC. Estos incluyen la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, apnea del sueño, hígado graso no alcohólico y obesidad abdominal, entre otros. Esta última se determina cuando el perímetro abdominal es igual o superior a 102 cm en mujeres e igual o superior a 88 cm en hombres (5,10). Este dato es relevante, ya que el exceso de grasa corporal, concretamente la grasa visceral, se relaciona con mayor riesgo de enfermedades no transmisibles y crónicas(5).

Este aumento de grasa corporal representa un desequilibrio entre el exceso de ingesta calórica y el defecto de gasto de energía, que altera el metabolismo y las funciones del tejido adiposo. El exceso de la ingesta prolongada produce que los lípidos se almacenen en los adipocitos, cuando el adipocito alcanza su capacidad máxima se hipertrofia, y se vuelve inflamatorio y fibrótico. Por tanto, la acumulación de grasa produce un estado de inflamación crónica de bajo grado (5).

En el desarrollo de la obesidad también juega un papel importante el eje intestino-cerebro, que regula el apetito y la saciedad. Un sistema delicado que puede conllevar a un desequilibrio entre lo que ingiere una persona y lo que gasta, produciendo un aumento de peso. Este sistema, tras las ingestas se pone en funcionamiento mediante una combinación de vías neuronales rápidas y procesos hormonales más lentos, disminuyendo el deseo de comer y generando sensación de saciedad (2).

La regulación de este circuito es compleja y está mediada por el hipotálamo y el tronco encefálico. Estas regiones cerebrales reciben información sobre los niveles de energía disponibles a través de los receptores del tracto gastrointestinal. Los receptores sensoriales en la pared intestinal detectan tanto la cantidad como el tipo de nutrientes presentes en los alimentos. Esta información se transmite al hipotálamo y el tronco encefálico de dos formas: a través de la inervación del nervio vago y mediante la liberación de hormonas endocrinas (1,2,11,12). Estas hormonas, entre muchas otras, son el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que produce saciedad y la grelina que aumenta el apetito, que no solo influyen localmente en la absorción y el metabolismo de nutrientes, sino que también pueden tener efectos sobre el comportamiento alimentario y la regulación energética del organismo en su totalidad (11).

Con todo esto y las pesimistas previsiones para 2030, buscar una estrategia efectiva para combatir la obesidad apremia. Hasta el momento, los intentos de modificar los hábitos de vida mediante tratamientos convencionales han arrojado resultados insatisfactorios. Estos tratamientos iniciales incluyen cambios en la dieta, ejercicio y terapia conductual. Cuando estas medidas no son efectivas, se recurre al tratamiento farmacológico, aunque hasta la fecha su eficacia ha sido limitada. Por último, la cirugía bariátrica se considera la opción más eficaz para la pérdida de peso, si bien conlleva riesgos y no garantiza resultados a largo plazo (2).

Si consideramos que el aumento de peso se debe al desequilibrio entre la ingesta excesiva de alimentos (entrada) y el gasto energético insuficiente (gasto), tanto la cirugía bariátrica como el tratamiento farmacológico se centran en reducir la ingesta de energía para aumentar la sensación de saciedad y, por ende, disminuir el apetito (2,12).

Por esta razón, los tratamientos farmacológicos actuales aprovechan las capacidades reguladoras del apetito de ciertas hormonas intestinales. En particular, el GLP-1 ha sido objeto de estudio, utilizando versiones modificadas de esta hormona para controlar el apetito en personas con obesidad. La eficacia demostrada por estos fármacos señala a estas intervenciones terapéuticas como una opción prometedora para lograr una pérdida de peso considerable (12).

1.2. Objetivos

La presente revisión tiene como objetivo describir los tratamientos farmacológicos disponibles para la obesidad en España, identificando resultados de eficacia, efectos adversos y contraindicaciones, especialmente centrado en el tratamiento farmacológico con los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1).

1.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó la búsqueda bibliográfica el 23 de diciembre de 2023 en las bases de datos Scopus y PubMed. La búsqueda para cada base de datos incluyó la combinación de los términos MeSH “glucagon like peptide 1” y “obesity” junto con otros términos: “semaglutide”, “obesities”, “obeses”, “obese”, “adult” y “humans”. La temporalidad se acotó a los últimos 5 años y se utilizaron los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Tras la búsqueda bibliográfica, se identificaron 742 referencias, reducidas a 674 tras eliminar duplicidades. Tras dos fases de cribado, se seleccionaron 38 artículos científicos y 12 referencias adicionales de diversas fuentes. En total, se obtuvieron 50 referencias para su análisis (Figura 1).

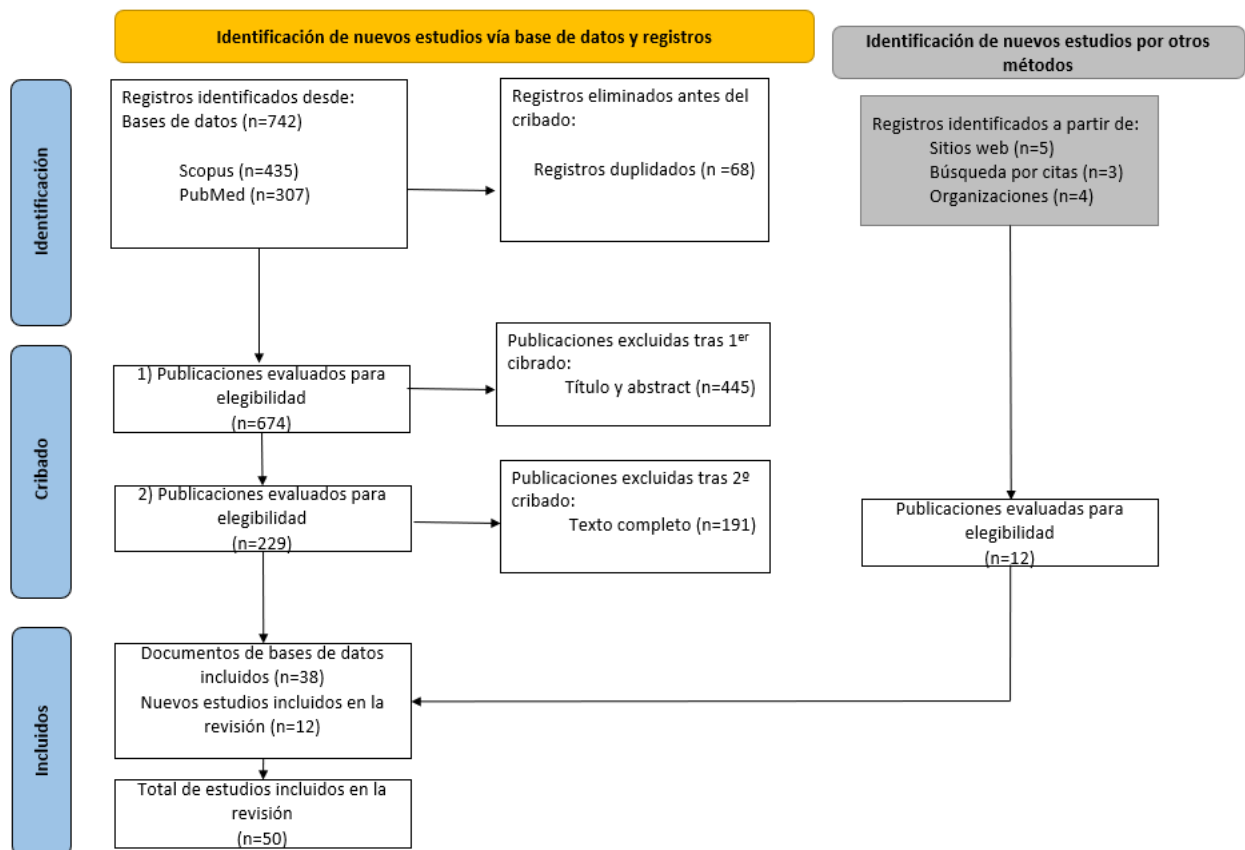
Criterios de inclusión:

- Estudios con humanos.
- En adultos.
- Que traten sobre tratamientos para la obesidad.
- Idiomas: inglés y español.
- Publicación: en los últimos 5 años.
- Con abstract disponible.

Criterios de exclusión:

- Que traten solo sobre tratamiento de DM2 u otras enfermedades.
- Estudios con ratones, moleculares/genéticos.
- En infancia/adolescencia.
- Otros idiomas.
- Antigüedad de más de 5 años.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección bibliográfica.



1.4. Descripción de los capítulos

En el primer capítulo, se resumen los tratamientos no farmacológicos convencionales; intervenciones en el estilo de vida y las diferentes opciones de cirugía bariátrica en España. El segundo capítulo se focaliza en explicar el mecanismo de acción, la eficacia, efectos adversos y la aplicación de los fármacos disponibles en España para el tratamiento de la obesidad. Los capítulos tres y cuatro exploran, respectivamente, las cuestiones económicas relacionadas con la implementación de tratamientos farmacológicos para la obesidad y las perspectivas futuras de investigación en este campo.

2. CAPÍTULO 1. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS EN OBESIDAD

En los últimos años, se ha avanzado significativamente en la comprensión de la obesidad. Además de la etiología multifactorial, se han identificado otros factores contribuyentes que afectan al aumento de peso como el estrés crónico, factores psicológicos o la privación del sueño, desmontando así la creencia popular de que la obesidad es sólo falta de autodisciplina e impulsando el desarrollo de distintas opciones de tratamientos (13). Además, se estima que la obesidad severa puede acortar la esperanza de vida de las personas afectadas entre 8 y 10 años. Por tanto, resulta fundamental implementar intervenciones eficaces dirigidas a esta población (3).

Para lograr este objetivo, actualmente las intervenciones se centran en reducir el peso corporal, priorizando las estrategias que se basan en cambios en el estilo de vida. Estas estrategias combinan intervenciones dietéticas, que implican restricción calórica, con el aumento de actividad física y modificaciones de la conducta. Sin embargo, aunque estas intervenciones son la primera opción, su eficacia se considera modesta y el mantenimiento del peso a largo plazo complicado. Como alternativa cuando estas intervenciones no son suficientes, se han desarrollado otras formas de intervención, como los procedimientos bariátricos o los tratamientos farmacológicos (3,10,14).

A lo largo de este capítulo se desarrollan tratamientos no farmacológicos centrados en los cambios en estilo de vida y la cirugía bariátrica.

2.1. Tratamientos no farmacológicos

2.1.1 Estilo de vida

Modificar el estilo de vida no es una tarea fácil (13). Por lo general, estas intervenciones logran sus efectos al reducir la cantidad de energía consumida a través de la dieta, aumentar la cantidad de energía gastada mediante el ejercicio y con la ayuda de terapia conductual. Todo ello debe ser conducido preferiblemente por un equipo multidisciplinar (13,14).

Las directrices sobre el manejo de la obesidad establecen que una pérdida de peso clínicamente significativa mediante modificación de estilos de vida se define como al menos una reducción del 5% en el peso desde el nivel inicial en un periodo de 3-6 meses, la cual está asociada con mejoras en los factores de riesgo cardiometabólicos (3,10). A continuación, se explican los fundamentos de cada uno de estos pilares en los cambios del estilo de vida.

i. Dieta

Existen multitud de dietas que se utilizan en la práctica clínica para conseguir este objetivo, pero la mayoría de ellas carecen de evaluaciones mediante estudios controlados de alta calidad (13). Como criterio general, la Guía española del manejo integral y multidisciplinar de la obesidad en personas adultas (GIRO), el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) y la Guía

Canadiense de Abordaje de la Obesidad (GCAO) sugieren que, para optar por un tipo de dieta u otro se tengan en cuenta las preferencias personales de la persona, sus circunstancias y sus necesidades (3,14,15).

Las dietas que suelen utilizarse para llevar a cabo la restricción calórica son; dieta baja en calorías (800-1200 kcal/día), dieta muy baja en calorías (200-800kcal/día), dieta cetogénica muy baja en calorías (<50gr/día de hidratos de carbono; 500-800 kcal/día), así como la dieta de bajo índice glucémico, la dieta baja en grasas, la dieta baja en proteínas y el ayuno intermitente (3,15).

En líneas generales, se ha evidenciado que un déficit de 500 kcal/día es probable que conlleve una pérdida de peso de 0.5kg/semana, por lo que todas las dietas anteriores podrán conducir a la pérdida de peso siempre que se realice un déficit calórico general (3). Para que la pérdida de peso sea sostenible, la NICE recomienda un déficit calórico de mínimo 600 kcal/día(3).

En un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) diseñado para evaluar la remisión de la DM2 mediante la gestión del peso (DiRECT), se implementó una dieta baja en calorías (13). Este programa de gestión del peso, dirigido por atención primaria, resultó en una pérdida de peso de más de 15 kg en el 11% de los participantes del grupo de intervención, en comparación con el 2% del grupo de control a los 24 meses. Además, se observó que el 36% de las personas en el grupo de intervención lograron la remisión de la DM2, en contraste con solo el 3% en el grupo de control. (3). También, en una revisión que examina las dietas utilizadas en el tratamiento de la obesidad, se destaca un ECA que demuestra que la dieta Atkins, caracterizada por ser baja en carbohidratos, resulta superior a otras dietas en términos de pérdida de peso (13).

Por otro lado, se ha demostrado que la dieta muy baja en calorías no es necesariamente superior en términos de pérdida de peso a largo plazo y con frecuencia está asociada con efectos secundarios como pérdida de cabello o sensación de frío. Solo se recomienda cuando se necesita una pérdida rápida de peso para un propósito específico, como una cirugía (3).

En cuanto al ayuno intermitente, aún no hay evidencia a largo plazo sobre sus beneficios en los factores de riesgo cardiometabólicos a corto plazo y no se recomienda para personas que requieran una ingesta regular de alimentos, ya que implica ayunos de más de 12 horas (15).

Se ha comprobado que, de manera independiente, las dietas son más eficientes que el ejercicio físico aunque conllevan cambios endocrinos y una disminución de la tasa metabólica basal, que finalmente provoca que se gasten menos calorías durante el día y aumente la sensación de hambre. Evolutivamente, tenía sentido para la supervivencia, aunque en la actualidad repercute en el difícil trabajo de mantenimiento del peso a largo plazo, produciendo recaídas en la recuperación del peso (14,16).

ii. Ejercicio físico

La práctica regular de ejercicio físico tiene numerosos beneficios para las personas con obesidad, incluso si no se produce una pérdida de peso significativa. Incluir actividad física y ejercicio en la rutina diaria, así como mantener la motivación para realizarlos, son estrategias útiles en el manejo de la obesidad (15). Aunque la pérdida de peso a través del ejercicio puede no ser tan efectiva como la restricción calórica, sigue siendo fundamental para mejorar la composición corporal y mantener la pérdida de peso a largo plazo (10,14). Esto fue evidenciado en un ECA que duró más de tres años, donde se examinó el efecto del ejercicio físico sin dieta en la pérdida de peso. Se observó una relación dosis-respuesta entre el ejercicio y la pérdida de peso, aunque la pérdida de peso promedio no alcanzó los niveles de la restricción calórica (13).

Además, se ha evidenciado que la práctica de ejercicio regular es un factor protector sobre las comorbilidades asociadas a la obesidad. Para que este ejercicio tenga ese efecto protector, se recomienda que un adulto realice ejercicio de al menos 150-300 minutos de intensidad

moderada a la semana o bien 75-150 minutos de ejercicio vigoroso semanal combinado con ejercicios de fuerza y resistencia 2 días a la semana para mantener la pérdida de peso, mantener la capacidad cardiorrespiratoria, la movilidad y la masa muscular (14,15,17). Para llevarlo a cabo con éxito, es importante individualizar y valorar previamente el nivel base de acondicionamiento físico, su capacidad y su disposición para realizar actividad física (14,15).

El aumento de ejercicio físico supone que aumente el flujo en la circulación sanguínea y la tasa metabólica basal, obteniendo beneficios de salud por encima de la pérdida de peso, como por ejemplo una mejora en el perfil lipídico, reducir la obesidad central o la tensión arterial. A nivel psicológico, mejora la autoimagen y disminuye la depresión y la ansiedad (17).

La combinación de restricción dietética y ejercicio demostró tener un potencial superior al de ambos métodos de manera independiente, logrando mantener una pérdida de peso del 10% después de 1 año y del 5% después de 8 años (16) .

iii. Terapia conductual

La terapia conductual es la base de las intervenciones expuestas anteriormente, ya que facilita la sostenibilidad de los cambios en el estilo de vida a largo plazo (13). Se considera que la intervención conductual multicomponente es el enfoque óptimo, utilizando estrategias de atención intensiva y mantenida a largo plazo (15). Esta terapia se deberá adaptar a las circunstancias de cada persona, puesto que los recursos disponibles, las necesidades y preferencias serán totalmente diferentes. Se incluyen las entrevistas motivacionales que buscan la proactividad de la persona en su proceso y la terapia psicológica, basada en el paradigma cognitivo-conductual, buscando alcanzar el mantenimiento del cambio conductual (14).

El éxito en el cambio del estilo de vida se ha visto que también depende del número de veces que se mantenga el contacto con el paciente a lo largo del proceso. Se recomienda entre 5-16 contactos a lo largo de un periodo de 9-12 meses. Como resultado, se obtiene una mejora en la adherencia, la responsabilidad y la motivación de la persona y se asocian con el mantenimiento a largo plazo del cambio del estilo de vida (14). Sin embargo, se considera que esta opción no es tan accesible en términos de coste y de disponibilidad (13).

En este tipo de terapias también debe manejarse el estrés para gestionar las emociones y evitar la asociación de comida como consuelo. Para ello se enseña técnicas de relajación, respiración o meditación (15).

No obstante, la tasa de adherencia al estilo de vida a largo plazo es baja y la mayoría de los pacientes pierden un peso modesto únicamente mediante estas medidas no farmacológicas. Incluso cuando logran una reducción de peso significativa, un tercio, más de la mitad y casi la totalidad de la población con obesidad vuelve a su peso original en el plazo de uno, dos y cinco años, respectivamente (3).

2.1.2 Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es actualmente reconocida como el método más eficaz para lograr una pérdida de peso significativa y sostenible a largo plazo. Este tipo de intervenciones se consideran cuando el paciente tiene obesidad y otros tratamientos han sido insuficientes (3,13,14,17). Los procedimientos quirúrgicos más utilizados en España son la gastrectomía vertical y el bypass gástrico en Y de Roux. Estas cirugías junto con las intervenciones anteriormente citadas y/o tratamiento farmacológico se convierten en una opción de tratamiento efectiva para conseguir una pérdida de peso a largo plazo, controlar comorbilidades y aumentar la esperanza de vida(15).

En la GIRO se recoge, entre otras cosas, las recomendaciones y criterios para optar a la cirugía bariátrica (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para ser candidatos a cirugía bariátrica en España (15).

Con anterioridad al planteamiento de cirugía, han debido intentar tratamiento dietéticos, conductuales y farmacológicos para la pérdida de peso sin obtención de mejoría significativa.	
Cumplir alguno de los siguientes supuestos: 1. Obesidad grado II, que corresponde con una obesidad moderada e IMC 35-39,9 kg/m ² , + presentar 1 o más enfermedades relacionadas con la obesidad. 2. Obesidad grado III o superior, que corresponde con obesidad grave e IMC mayor o igual a 40kg/m ² .	Además, en 2022 se propuso una ampliación de los criterios, para añadir también a: 1. Obesidad grado II con IMC 35-39,9 kg/m ² , independientemente de que existieran comorbilidades. 2. Obesidad grado I, que corresponde a obesidad leve e IMC de 30,0 – 34,9 kg/m ² y enfermedad metabólica (como DM2).
No hay una edad optima como criterio aunque se recomienda estudiar cautelosamente los casos de personas con edad avanzada. Los ECAs respaldan esta intervención aunque su importancia queda limitada, ya que en algunos de ellos no se tiene en cuenta un grupo control con pacientes tratados con arGLP-1. Por tanto, la evidencia de la cirugía en este tipo de casos es escasa y quizá deba reconsiderarse con los emergentes tratamientos farmacológicos.	

Existen también los procedimientos endoscópicos, que son menos invasivos, tienen mejor tolerancia post-intervención y un menor coste en comparación con la cirugía bariátrica. Actualmente, la falta de evidencia a largo plazo y la dudosa duración de sus efectos, hacen que su recomendación como tratamiento principal no esté totalmente establecido. Por tanto, se contemplan los procedimientos más utilizados de cirugía bariátrica (Tabla 2) (15).

Los distintos tratamientos quirúrgicos se pueden dividir en dos categorías según el mecanismo involucrado; restrictivo o malabsortivo. En el caso de los restrictivos se aumenta la saciedad y se retrasa el vaciamiento gástrico mientras que en el malabsortivo acorta el intestino delgado, haciendo que no absorba los alimentos (18).

Tabla 2. Cirugías utilizadas en España (15).

Bypass gástrico en Y de Roux	Gastrectomía vertical
» Procedimiento más común a nivel mundial. » Creación de una bolsa gástrica más pequeña mediante el grapado de la parte superior del estómago y conexión directa con el yeyuno. Mecanismo restrictivo y malabsortivo (19). » ↑ la secreción de GLP-1, lo que retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta la saciedad (13,18). » Post-cirugía: pérdida de peso total del 30% y resuelve comorbilidades en el 40%. » Riesgos de malnutrición, déficit de vitaminas, heces diarreicas y sarcopenia. » Efectos adversos: Síndrome de Dumping y a largo plazo úlcera anastomótica, hernias, obstrucción en el intestino delgado, litiasis biliar y recuperación del peso.	» Conocido como gastrectomía en manga. » Implica la resección del 85% de la porción lateral del estómago, dejándolo estrecho con forma de plátano (19). » Post-cirugía: pérdida de peso del 25% y resuelve las comorbilidades asociadas a la obesidad en un 30% de los casos. » Tasa de mortalidad es del 0,01%, mientras que los efectos graves representan el 3%. » Efectos adversos: vómitos, estreñimiento. » Riesgo a largo plazo: reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y recuperación de peso. » A diferencia del bypass gástrico, en la gastrectomía en manga ↑ la presión intraluminal, lo que puede provocar una ↑ posibilidad de reflujo gastroesofágico.
Cruce duodenal	Balón Intragástrico
» Extirpación de una parte del estómago y redirección del intestino delgado para reducir absorción de calorías (mecanismo restrictivo) + acortamiento del intestino delgado mediante bypass bilipancreático (mecanismo malabsortivo) (19). » Post-cirugía: Pérdida de peso ponderal del 40%. Resolución de las comorbilidades es más alta, llegando a resolverse entre el 60% y el 80% de los casos. » Tasa de mortalidad es ligeramente superior a las anteriores, representando un 0.02% . » Eventos adversos: diarrea e incontinencia fecal. » Riesgos a largo plazo más graves que en otros procedimientos como malnutrición proteica, déficits de vitaminas u obstrucción en el intestino delgado (19).	» Inserción de un balón de silicona que se aloja en el estómago, que se infla con agua y se añade tinte azul de metileno para facilitar la detección de rotura a través de la tinción en la orina. » Mecanismo restrictivo. » ↓ el tamaño del estómago produciendo saciedad y ↓ la cantidad de alimento ingerido (18). » Riesgo: Puede migrar si se desinfla al duodeno causando obstrucción (intervención urgente). No se considera cirugía bariátrica como tal. Resultado limitado por dificultad en mantenimiento del peso perdido (19).

En líneas generales, la cirugía bariátrica actualmente aporta un método eficaz de pérdida de peso, obteniendo resultados de entre el 20-40% de pérdida de peso durante el año siguiente a la intervención y resolviendo en gran medida comorbilidades asociadas a la obesidad. Como desventajas, se pueden señalar las que son propias de las cirugías; estrictos preoperatorios, anestesia, complicaciones postoperatorias y la aparición de efectos adversos que pueden alcanzar el 17% de los casos. Además, se debe tener en cuenta la modificación de la farmacocinética de los fármacos que pueda tomar el paciente post cirugía, pudiendo afectar en la dosificación y pertinencia de los mismos (10,15,18).

Hay estudios que ya sugiere combinar la cirugía bariátrica con fármacos antiobesidad, lo que ha demostrado mejores resultados que la cirugía aislada (15,20).

3. CAPÍTULO 2. TERAPIA FARMACOLÓGICA EN OBESIDAD

Cuando el cambio en el estilo de vida es insuficiente para lograr una pérdida de peso significativa, se recomienda el tratamiento farmacológico como terapia adicional para personas con obesidad o sobrepeso que también presenten comorbilidades relacionadas con el peso (10,14,15).

A lo largo del siglo pasado, se han probado diversos fármacos en un intento por combatir la obesidad sin demasiado éxito. Muchos de estos fármacos fueron inicialmente aprobados debido a su capacidad para influir en el gasto energético y, por ende, reducir el peso corporal. Sin embargo, fueron retirados del mercado debido a que los riesgos y las contraindicaciones superaban a los beneficios clínicos. Entre estos fármacos se encuentran el Rimonabant, la Sibutramina, la Lorcaserina y la combinación de Fentermina/Topiramato, los cuales fueron retirados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) hace más de 10 años debido a efectos adversos psiquiátricos, cancerígenos y/o cardíacos según el agente utilizado (10,16,21).

Por tanto, la terapia farmacológica para la obesidad se ha convertido en un campo de gran interés, con el desarrollo de nuevas moléculas que muestran resultados prometedores en la reducción de peso y de las comorbilidades asociadas. Entre los estudios más recientes se destacan arGLP-1, como la Semaglutida, y las combinaciones de arGLP-1 y del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), como la Tirzepatida (1,10,16).

Para que estos fármacos antiobesidad se aprueben por la EMA se requieren ECAs que demuestren una pérdida de peso a los 12 meses de más del 5%-10% respecto al peso inicial y a estos pacientes se les considera «respondedores». Además, esta pérdida se asocia con mejoras en valores como la tensión arterial, el colesterol o la glucemia. En estos estudios, generalmente si a las 12 semanas con una dosis estable no se consiguen pérdidas de un 5% o más se aplica la “regla de interrupción”, por la que se considera que no está siendo efectivo el fármaco (10).

En cualquier caso, la elección del tratamiento farmacológico debe ser parte de un enfoque integral que considere la seguridad, los efectos adversos y la mejora de los parámetros de salud, como los parámetros metabólicos y la calidad de vida, no solo la reducción del peso. Aunque actualmente en España estos tratamientos no estén financiados por el Sistema Nacional de Salud (SNS), es importante consensuar con el paciente las diversas alternativas aprobadas, teniendo en cuenta sus preferencias y el coste asociado (10,15,22).

Los fármacos aprobados varían ligeramente de un país a otro. A día de hoy en España están aprobados por la EMA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) cuatro medicamentos: 1) agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1): a) Liraglutida 3.0mg y b) Semaglutida 2.4mg, 2) arGLP-1 y GIP: Tirzepatida, aprobado en diciembre de 2023 por parte de la EMA 3) Orlistat, 4) Bupropion/Naltrexona. Estos medicamentos serán los estudiados a lo largo de este capítulo (Anexo 1) (15).

3.1. Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)

Los agonistas del receptor de GLP-1, originalmente desarrollados para tratar la DM2, han demostrado ser eficaces en la pérdida de peso incluso en personas no diabéticas (23). Estos fármacos imitan los efectos de la hormona metabólica GLP-1 endógena, secretada por las células L del intestino delgado y grueso en respuesta a la ingesta y regulada por el sistema nervioso central. El GLP-1 endógeno activa los receptores GLP-1 distribuidos en distintos tejidos del cuerpo humano, como el hipotálamo y los islotes pancreático, entre otros, mediando una variedad de efectos fisiológicos (13,24). Dado que el GLP-1 endógeno tiene una vida media corta en plasma, la investigación sobre los arGLP-1 se ha centrado en modificar esta condición y conseguir una liberación prolongada (24).

La activación de estos receptores en los islotes pancreáticos estimula la secreción de insulina (células beta) y reduce la liberación de glucagón (células alfa), lo que ejerce un efecto hipoglucemiante dependiente de la glucosa conocido como efecto incretina (13). Esto conduce a una mayor sensación de saciedad y a una disminución del apetito, lo que puede resultar en una menor ingesta de alimentos y, por ende, en la pérdida de peso (23). Este efecto es diferente al producido por el tratamiento con insulina, que puede causar hipoglucemia en personas diabéticas (25).

Además de la pérdida de peso y la mejora de la sensibilidad a la insulina, los agonistas del receptor de GLP-1 han demostrado beneficios clínicos en la reducción del riesgo cardiovascular y cambios metabólicos beneficiosos gracias a la presencia de receptores GLP-1 en el pulmón, el hígado, el tejido adiposo y los miocardiocitos (1,13,25). Otros estudios también exploran los efectos de estos fármacos en enfermedades relacionadas con la obesidad, como la hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad del hígado graso no alcohólico, síndrome de ovario poliquístico, algunos tipos de cáncer, infertilidad y síndrome de la apnea obstructiva, entre otros (13,16).

Se considera que el desarrollo de los arGLP-1 representa un avance significativo en el tratamiento de la obesidad, ya que ningún otro fármaco había logrado una pérdida de peso superior al 10% en un período de 56-68 semanas (14-17 meses), como lo han demostrado estos nuevos tratamientos disponibles en el mercado (13,16).

En España, las presentaciones autorizadas para el tratamiento de la obesidad son la Liraglutida (Saxenda®) y la Semaglutida (Wegovy®). Sin embargo, actualmente no están cubiertas por financiación del SNS. Estas presentaciones contienen dosis más altas que las versiones comercializadas para el tratamiento de la diabetes (Ozempic® y Victoza®), las cuales sí están financiadas para personas con diabetes y obesidad que tienen un IMC > a 30 kg/m² (10).

Como ocurre con otros medicamentos, los arGLP-1 pueden tener efectos secundarios, siendo los gastrointestinales los más comunes, especialmente a dosis más altas. Se ha observado una asociación entre dosis elevadas y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades biliares o de la vesícula biliar, como la colecistitis y la pancreatitis, aunque la evidencia disponible es limitada. La EMA está investigando una posible relación entre el uso de agonistas del receptor de GLP-1 para la obesidad y la aparición de ideación suicida y pensamientos autolesivos (10,23).

A continuación, se detallan las presentaciones farmacéuticas autorizadas en España para tratamiento de la obesidad.

3.1.1. Liraglutida

Liraglutida es un regulador fisiológico del apetito. Se trata de un arGLP-1 producido por tecnología de ADN recombinante que produce una pérdida de peso al aumentar la saciedad y reducir la sensación de hambre a través de su unión con los receptores de GLP-1. Liraglutida 3.0mg tiene autorizada su comercialización por la EMA y la AEMPS, es conocida por el nombre Saxenda® y está compuesta por una pluma con 18 mg de Liraglutida en una solución de 3ml, es decir, una concentración 6mg/ml. Este tipo de principio activo se utiliza para el tratamiento de la DM 2 a dosis más bajas, conocido como Victoza®(26,27).

Este medicamento requiere una inyección diaria con una dosis inicial de 0.6 mg de Liraglutida, que se aumenta gradualmente hasta alcanzar los 3 mg diarios. Una de las razones para justificar este aumento gradual es la aparición de efectos adversos ([Anexo 1](#)) (22,26).

La aprobación del medicamento se basa en los hallazgos de, principalmente, cuatro ECAs de fase 3. Estos ensayos están diseñados específicamente para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en muestras grandes antes de que pueda ser aprobado para su uso generalizado. En

este caso, se evaluó la Liraglutida en la pérdida de peso, realizando a su vez dieta baja en calorías y aumento de actividad física. Estos ensayos se realizaron a través del estudio Obesidad y Prediabetes de Sociedad y Evidencia Clínica de Liraglutida “SCALE” y contaron con la participación de un total de 5.358 pacientes adultos. Estos ensayos tuvieron una duración de entre 32 y 56 semanas (Anexo 2) (26).

Para estudiar el efecto de este fármaco en sujetos no diabéticos con obesidad o sobrepeso con comorbilidades, utilizaron una muestra con más de 3.731 participantes con IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con comorbilidad asociada a la obesidad sin DM2 y obtuvieron una pérdida de peso considerada moderada (10,28,29). Después de 56 semanas, el grupo tratado con Liraglutida perdió 8.4kg (8.4%) del peso corporal, es decir, 5.6kg más que en el grupo placebo, y una pérdida de 2 unidades en el IMC (27,29). Además, el 63.2% de los participantes que tomaron Liraglutida alcanzaron al menos una reducción del 5% de su peso corporal, en comparación con solo el 27.1% en el grupo placebo. Y el 33.1% de los que tomaron Liraglutida alcanzaron al menos una reducción del 10% de su peso corporal, en comparación con solo el 10.6% en el grupo placebo (26,29). Tras el tratamiento, se realizó un seguimiento observacional de 12 semanas sin medicamento (26). El efecto máximo en estos estudios se consigue en la semana 40 y después se estabiliza (10).

Sin embargo, todos estos datos obtenidos de ensayos controlados no reflejan el entorno del mundo real. Por ello, Wharton et al (27) estudiaron estos efectos en condiciones no controladas y con condicionantes externos, obteniendo resultados semejantes a los expuestos en los ECAs. Fue el primer estudio que evalúa la efectividad clínica de Liraglutida 3.0mg, junto con dieta y ejercicio, en población con obesidad o sobrepeso. Encontraron una pérdida significativa de 7.0-8.0 kg y una pérdida de peso del 6.4% a los 4 meses 7.1% a los 6 meses desde el inicio del estudio.

En estos estudios no solo se observó la pérdida de peso, sino que también encontraron tras las 56 semanas de tratamiento mejoras en parámetros metabólicos en el grupo tratado con Liraglutida (1). Como beneficios de este tratamiento, encontraron mejoras en la presión arterial, pérdidas de grasa visceral que se asoció con mejora en la grasa intrahepática, en la albuminuria, en los niveles lipídicos y el control glucémico (25). Del mismo modo, ha demostrado tener un potente efecto antidiabético que está involucrado en la prevención del desarrollo de DM2, así como mejoras en la dislipemia y esteatosis hepática, convirtiéndose en una posibilidad terapéutica para personas con síndrome metabólico (10,30). Encontraron beneficios en Liraglutida 1.8mg para pacientes con DM2, obesidad y esquizofrenia, ofreciendo una ventana terapéutica para este tipo de pacientes que no puedan ser tratados con otros tratamientos para la obesidad (30).

Hasta el momento de la revisión, no hay estudios sobre los beneficios a nivel cardiovascular en personas con obesidad sin DM2 aunque los realizados en personas diabéticas con una dosis de Liraglutida menor (1.8mg) han podido demostrar una reducción de los eventos cardiovasculares graves y mejoras en la enfermedad cardiovascular preexistente (31).

Otro estudio sobre Liraglutida (32), investigó el apetito en 113 adultos con obesidad durante 52 semanas. La muestra se dividió en tres grupos y se comparó participantes tratados exclusivamente con terapia intensiva conductual, terapia intensiva conductual con Liraglutida y terapia intensiva conductual, Liraglutida y dieta de reemplazo de comidas durante 12 semanas. En él, encontraron que añadir Liraglutida 3.0mg en el tratamiento conductual produjo mejoras iniciales en la sensación de saciedad tras las comidas, preocupación por la comida, la frecuencia de antojos y el hambre en comparación con el grupo con terapia conductual intensiva exclusiva. Estos resultados sugieren que la Liraglutida mejora el control del apetito y es por lo que aumenta y ayuda a la pérdida de peso inicial. No encontraron diferencias en la frecuencia de antojos entre los grupos de terapia conductual intensiva frente a la combinada con Liraglutida. Entre estos dos

grupos se encontraron diferencias significativas a lo largo de las 52 semanas tanto en la valoración de hambre como en el peso.

Por otro lado, se han observado efectos adversos y que éstos aumentan en prevalencia con dosis más altas, destacando principalmente el malestar gastrointestinal, como náuseas, vómitos y diarrea. Otros síntomas que pueden aparecer incluyen estreñimiento, dolor abdominal y reacciones en el lugar de la inyección o erupciones cutáneas. Es posible que parte de la pérdida de peso se atribuya a estos efectos secundarios, aunque a pesar de su aparición, la adherencia al tratamiento sigue siendo alta (26,30,31). Se ha documentado la aparición de colelitiasis en algunos casos tras finalizar el tratamiento con Liraglutida 3.0 mg, y hasta el momento no hay evidencia clara que respalde una asociación entre pancreatitis o cáncer de páncreas y Liraglutida (13,30). En julio de 2023, la EMA notificó que se está estudiando si existe riesgo de ideación suicida o autolesión en todos los arGLP-1 (10).

Está contraindicado su uso durante el embarazo, en pacientes con antecedentes de pancreatitis o antecedentes personales y/o familiares de cáncer medular de tiroides. En pacientes tratados con insulina o secretagogo de insulina se debe monitorizar la glucosa en sangre para evitar hipoglucemia (Anexo 2)(31).

En cuanto a datos a largo plazo sobre la pérdida mantenida no son claros ya que solo se ha encontrado uno que haya realizado seguimiento tras finalizar el tratamiento con una duración de 56 semanas (26,31).

Por consiguiente, los ensayos con la Liraglutida muestran un efecto moderado en la reducción de peso en los ECAs, su punto máximo de eficacia se alcanza a la semana 40 y la discontinuación del tratamiento se asocia con un incremento del peso. Obtiene un beneficio clínico modesto para reducir el riesgo de diabetes en participantes con prediabetes y la implicación en la mejora en la apnea del sueño no está clara. Finalmente, la NICE considera que es una opción adecuada de tratamiento para personas con un IMC ≥ 35 kg/m² y prediabetes, y en Reino Unido su financiación es gestionada a través de servicios especializados. Sin embargo, en Canadá han optado por no financiarla siguiendo los criterios propuestos por la NICE. Del mismo modo, en España tampoco está financiada (10,15).

3.1.2. Semaglutida

Semaglutida es un análogo humano del GLP-1 con una similitud de aminoácidos del 94% con el GLP-1 endógeno y como diferencia tiene una vida media de aproximadamente una semana. Su mecanismo de acción es igual al de todos los arGLP-1(24).

Existen dos formas terapéuticas de Semaglutida: vía oral 50mg y vía subcutánea 2.4mg. Esta última, está autorizada por la EMA y el AEMPS conocida por el nombre Wegovy® 2.4mg, aunque aún no ha comenzado a comercializarse en España. Su formato de menor dosis autorizada para la DM2 y obesidad es conocido como Ozempic®. Wegovy® está autorizada con las mismas condiciones que Liraglutida y como complemento a una dieta baja en grasas y aumento de la actividad física (Anexo 1) (24,33).

Para estudiar su eficacia y seguridad, se diseñó el Programa de Desarrollo Clínico de Semaglutida (STEP) para personas con obesidad o sobrepeso. Está compuesto por 8 ECAs fase 3 (STEP 1-8) que investigan cómo influye la Semaglutida 2.4mg inyectable una vez por semana en la pérdida de peso complementada con dieta baja en calorías y aumento de actividad física, abordando una pregunta de investigación diferente en cada uno de ellos (Anexo 3) (29,33,34).

Hasta el momento de la revisión, se dispone información de 6 ensayos clínicos (STEP 1-5 y 8). Estos ensayos han demostrado que Semaglutida produce una pérdida de peso clínicamente significativa y duradera en pacientes con obesidad con y sin diabetes (24). Para llevarlos a cabo,

han contado con 4.988 participantes, en su mayoría caucásicos, edad media de 46 años y un IMC promedio de 35.7 a 38.5 kg/m². A su vez, los participantes se dividieron según si tenían o no DM 2, a excepción del STEP-2 (24,29).

Para los estudios STEP1-5 excepto STEP 2 las características de la muestra incluyeron a:

- Adultos (≥ 18 años)
- Peso estable ≤ 5 kg en los 90 días antes de la selección
- Antecedentes de al menos un esfuerzo dietético no exitoso autoinformado para perder peso.
- $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ combinado con al menos una comorbilidad relacionada con el peso que podía ser dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, hipertensión o enfermedad cardiovascular.

En el caso del STEP 2, los requisitos de inclusión fueron similares aunque se tuvieron en cuenta otros criterios acordes a participantes con DM2 como los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). En todos ellos, fueron asignados al azar para recibir Semaglutida o placebo (24).

La dosis de Semaglutida se fue aumentando paulatinamente cada 4 semanas, durante las primeras 16 semanas comenzando con 0.25mg hasta llegar al objetivo de 2.4mg/ semana con el fin de mitigar los efectos secundarios. En el caso del STEP-2 el objetivo era llegar a 1.0mg/semana (24).

Todos los estudios analizan el cambio porcentual de pérdida de peso desde el inicio hasta el final del tratamiento. Los ensayos STEP 4 y 5 discuten la importancia de la cronicidad en la obesidad y la necesidad de mantener el tratamiento a largo plazo para mantener la pérdida de peso, alcanzando la meseta del efecto a la semana 60-68 desde el inicio del tratamiento (24,35).

En cuanto a su perfil de seguridad, todos los ECAs realizados muestra una buena tolerancia en adultos participantes con y sin DM2. Además, muestran una mejora en los factores de riesgo cardiometabólico, en la que obtienen menor circunferencia de cintura, presión arterial, perfil lipídico, así como una mejora en la función física y calidad de vida. También, encontraron mejoras en la composición corporal (STEP 1) y reducción de grasa visceral (STEP 6) (34).

Además de los ensayos del programa STEP, se han realizado otros de forma paralela buscando la posible implicación del fármaco en la mejora de algunas patologías e incluso su posible efecto en la reducción del consumo alcohólico, obteniendo en este último buenos resultados en una primera investigación cualitativa, indicando que podría tener implicaciones importantes para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol comórbido con obesidad (36).

En líneas generales, la Semaglutida muestra una superioridad significativa sobre la Liraglutida en términos de pérdida de peso (15.8% vs 6.4% en 68 semanas), así como en otros parámetros medidos, como la reversión de la prediabetes a normoglucemia. Sin embargo, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos (10,13,34).

Si bien es cierto, que más del 80% de los participantes en los ensayos reportaron eventos adversos, éstos fueron de intensidad leve moderada y transitorios. Los efectos adversos más frecuentemente reportados (más del 70% de los participantes) con el tratamiento de Semaglutida 2.4mg y al igual que con otros arGLP-1, son los eventos gastrointestinales; náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. La duración de su efecto varió en 8 días, 2 días, 5 días y 55 días respectivamente. Las náuseas se encontraron de manera típica en los periodos iniciales del tratamiento y el porcentaje de personas que reportan náuseas disminuye a medida que avanza el tiempo. A lo largo de los ensayos no aparecieron nuevas preocupaciones sobre seguridad. La aparición de colelitiasis se asoció a la relación de pérdida de peso con aumento del riesgo de colelitiasis. No encontraron exacerbaciones en la aparición de pancreatitis aguda con Semaglutida (Anexo 1) (10,24,33,34).

La preocupación sobre la aparición de estos eventos adversos radica en el riesgo de interrupción del tratamiento. Sin embargo, los datos sobre la falta de adherencia al tratamiento no han sido significativos, y los estudios sugieren que esto puede estar relacionado con la alta tolerabilidad y la escalada progresiva en la dosis de Semaglutida. Para abordar estos eventos, se recomienda seguir la regla de las “tres Es”: Educación y explicación, Escalada adecuada de la dosis y Eficaz manejo de los eventos adversos gastrointestinales (24).

Otros eventos adversos identificados son la pérdida de cabello, reacción en el lugar de inyección, hipotensión y, en el caso de personas con DM2 riesgo de retinopatía diabética (10).

En su ficha técnica está recogido como evento adverso la hipoglucemia aunque la frecuencia de este fue muy baja y se encontró en personas con DM2 tratadas con otros hipoglucemiantes orales. En personas sin DM2, no se espera una hipoglucemia sintomática ya que el GLP-1 tiene un mecanismo que es dependiente de la glucosa (24,33). Por tanto, se recomienda consultar con su médico en caso de padecer DM2 y en tratamiento con algún antidiabético o si tiene retinopatía diabética (33).

En otros arGLP-1, se han descrito algunos casos de pancreatitis aguda. Sin embargo, en los metaanálisis que se han realizado en referencia a esto no se ha encontrado una justificación para asociarlo con un efecto de arGLP-1. En algunos ensayos, se excluyeron personas con antecedentes de pancreatitis, y se midieron marcadores de inflamación pancreática (amilasa y lipasa), ya que se asocian con un aumento de sus niveles durante el tratamiento con arGLP-1 (24). Tampoco se ha encontrado ningún caso de cáncer de células C tiroideas (24).

También se está revisando el riesgo de tener pensamientos suicidas y de autolesión con el tratamiento de arGLP-1, concretamente con Liraglutida y Semaglutida aunque no está esclarecido si se debe al propio arGLP-1 o a factores relacionados con la persona (10).

Hasta ahora, se había visto que los pacientes con DM2 tratados con Semaglutida en menor concentración obtenían beneficios cardiovasculares. Con el STEP 5 se arrojan datos positivos también sobre el perfil riesgo-beneficio de Semaglutida 2.4mg en el manejo de la obesidad a largo plazo (10,34).

Al igual que ocurre con Liraglutida, actualmente no está financiado por el SNS, lo que resulta en una inequidad en el acceso a los recursos disponibles para el tratamiento de la obesidad (15). Por otro lado, la NICE sugiere considerar el uso de Semaglutida subcutánea como opción terapéutica por un período máximo de 2 años en adultos con obesidad ≥ 35 kg/m² o IMC entre 30-34.9 kg/m² y una comorbilidad relacionada con la obesidad, siempre y cuando cumplan con los criterios del servicio especializado (10).

En cuanto a Semaglutida 50mg oral, aún no está comercializada para la obesidad aunque el ECA OASIS-1 trató de examinar sus efectos durante 68 semanas con una dosis oral diaria de 50mg, en adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad y sin diabetes. Los resultados mostraron una pérdida de peso similar a la conseguida con la dosis subcutánea (15.2-16% en programa STEP), 15,1% con Semaglutida oral frente a un 2.4% en el grupo placebo. Del mismo modo, el porcentaje de personas que redujeron el peso $\geq 5\%$ fue similar a lo conseguido con la administración vía subcutánea (85% vs 86.4% respectivamente), y se cree que al ser administración oral puede ayudar a la adherencia al tratamiento, aunque los estudios todavía están en desarrollo y se requiere más datos sobre eficacia y seguridad (10,13).

En resumen, Semaglutida ha presentado numerosos ECAs con mejores resultados en la reducción del peso con respecto a otros tratamientos más establecidos, superando incluso a Liraglutida 3.0mg. Presenta buena tolerabilidad a los eventos adversos gastrointestinales que son muy frecuentes pero de intensidad leve y transitoria. Además, los estudios reflejan beneficios a nivel cardiometabólico y presenta resultados mantenidos en la pérdida de peso a largo plazo (2 años) (24,33,35). En el estudio de extensión del STEP 1, pudo observarse los

resultados de mantenimiento del peso con Semaglutida 2.4mg y constataron que el grupo de participantes que no continuaron con Semaglutida 2.4mg recuperaron dos tercios del peso al año de la cesación. Por ello, algunos estudios apuntan a la necesidad de utilizar fármacos a largo plazo si se ha alcanzado el objetivo y es bien tolerado (10). No existen aún estudios en la vida real y no se ha evaluado la adherencia a la intervención en el cambio del estilo de vida (24,33,35).

3.2. Tirzepatida

Tirzepatida es un péptido sintético con actividad agonista en los receptores GLP-1 y GIP. Estudios preclínicos indican que tiene la misma afinidad que los péptidos GIP endógenos por sus receptores y se une a los receptores GLP-1 de manera similar a las hormonas endógenas. Se postula que este nuevo agente podría lograr una mayor reducción de peso que los arGLP-1 existentes al integrar ambas vías en los receptores cerebrales (37).

Los GIP son secretados por las células K del intestino delgado superior y regulan los niveles de glucosa en sangre mediante su acción insulínica y glucagónica en el páncreas, lo que contribuye a regular los niveles de glucosa en sangre y puede favorecer la pérdida de peso. Al igual que ocurre con los arGLP-1, se han identificado receptores de GIP en numerosos tejidos, incluido el cerebro, el intestino y el corazón. El GIP también desempeña un papel importante en el metabolismo de los lípidos, ya que promueve el almacenamiento de lípidos al aumentar el flujo sanguíneo hacia el tejido adiposo y facilitar la captación de triglicéridos (1,38).

Los últimos estudios publicados sobre Tirzepatida lo califican con un gran potencial para revolucionar el tratamiento en obesidad y diabetes (13). Recientemente, en diciembre de 2023, la EMA ha aprobado el uso de Tirzepatida para personas con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) y en presencia de alguna comorbilidad, incluida DM2. Se debe utilizar como complemento a una dieta baja en calorías y aumento de actividad física (15,38). En España, está autorizado el uso de Tirzepatida para personas con DM2 aunque no está comercializada (10).

Su nombre comercial es Mounjaro® y tiene distintas presentaciones según la dosis en una pluma precargada, que puede variar de 2.5mg a 15mg en 0.5ml de solución. También existe presentación en vial de las mismas dosis que en la pluma. Requiere una inyección semanal, al igual que Semaglutida. Su funcionamiento, es similar a los anteriores, comenzando con una dosis de 2.5mg a la semana pudiendo ser aumentada cada 4 semanas hasta la dosis máxima de 15mg/semana (Anexo 1) (38).

Inicialmente, se investigó el uso de Tirzepatida en pacientes con DM2 a través de los ensayos clínicos SURPASS 1-5, donde se evaluó su eficacia en la reducción de la hiperglucemia y el peso en comparación con el placebo y otros antidiabéticos. Estos ensayos, con una duración de 40 a 52 semanas, demostraron una reducción significativa y consistente de la HbA1c en los participantes tratados con Tirzepatida, independientemente de la dosis, superando los resultados del grupo placebo y, en algunos casos, incluso los del grupo tratado con Semaglutida 1 mg. Además, se observaron efectos dosis-dependientes en la reducción del peso corporal (10).

Para estudiar su eficacia y seguridad en obesidad se desarrolló el programa SURMOUNT 1-4 que incluyen varios ECAs de fase 3 y contó con una muestra de 2.359 participantes. Los ensayos SURMOUNT 1-2 estudiaron su eficacia y seguridad a dosis fija, mientras que los SURMOUNT 3-4 estudiaron la dosis máxima tolerada y que obtenga resultados clínicamente relevantes. Todos ellos, están acompañados de dieta reducida en calorías y aumento de actividad física (Anexo 4) (37).

El ensayo SURMOUNT-1, es el que más datos ha ofrecido a favor de su eficacia y seguridad. Además, es el que se refleja en su ficha técnica y que justifica su autorización por la EMA (38). De éste, cabe reseñar que más del 50% del grupo tratado con 10mg y del grupo tratado con

15mg lograron una pérdida igual o mayor al 20% del peso inicial, siendo datos comparables a los obtenidos en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica (37,39).

En el ensayo clínico SURMOUNT-2, realizado con pacientes con DM2 y obesidad o sobrepeso, se observó que los pacientes con DM2 tratados con Tirzepatida perdieron más peso que el grupo placebo, aunque menos que los pacientes no diabéticos. Además, se encontraron mejoras significativas en la reducción de la HbA1c en comparación con otros fármacos antidiabéticos orales (37,38).

Se disponen de los primeros resultados del ensayo SURMOUNT-3. En una fase inicial de 12 semanas de intervención en estilo de vida, los participantes que la completaron exitosamente lograron una pérdida de peso promedio del 6.9%. Posteriormente, los grupos fueron aleatorizados y durante un periodo de 72 semanas, aquellos tratados con Tirzepatida a dosis máxima tolerada (10 o 15mg) experimentaron una pérdida adicional del 18.4% respecto al peso inicial, en contraste con el 2.5% en el grupo de placebo. En total, el 87.5% de los participantes tratados con Tirzepatida perdieron al menos el 5% de su peso corporal inicial, comparado con el 16.5% en el grupo de placebo. Además, se destaca que el 94% de los participantes que recibieron Tirzepatida mantuvieron al menos el 80% de su pérdida de peso inicial, mientras que aquellos que recibieron solo intervención en estilo de vida recuperaron aproximadamente un tercio del peso perdido en el año siguiente al tratamiento. Estos hallazgos subrayan la posible utilidad terapéutica de Tirzepatida para el mantenimiento del peso, aunque se sugiere la necesidad de más estudios a largo plazo para confirmar estos resultados (40).

Además, en estos ensayos se observó que la reducción de peso estuvo acompañada de mejoras en los factores de riesgo cardiovascular y metabólico, tales como la circunferencia de la cintura, la presión arterial, la concentración de insulina en ayunas y el perfil lipídico. Incluso se logró la conversión a normoglucemia en la mayoría de las personas prediabetes (10,13,37). Estos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de Tirzepatida tanto en la reducción de peso, superando a otros fármacos antiobesidad aprobados, como en el control glucémico en pacientes con DM2. No obstante, aún se necesita recopilar más evidencia sobre sus efectos cardiovasculares, ya que también se ha observado un aumento en la frecuencia cardíaca. Por lo tanto, los próximos estudios deberán comparar este fármaco con los arGLP-1 (Semaglutida y Liraglutida) y estimar la duración óptima del tratamiento (10).

Los efectos adversos de Tirzepatida son similares a los observados con los arGLP-1 y son dosis-dependientes. Los síntomas gastrointestinales, como náuseas, diarrea y estreñimiento, fueron los más frecuentes, presentándose principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Más del 80% de los participantes tratados con Tirzepatida experimentaron al menos un efecto adverso ([Anexo 1](#)) (10,40).

En resumen, Tirzepatida ha demostrado ser altamente efectiva en la reducción del peso promedio, alcanzando un porcentaje considerable de hasta el 20% de pérdida de peso, lo que aumenta las expectativas para el tratamiento de la obesidad (1). Sin embargo, se necesita extrapolar estos resultados al mundo real ya que en esta revisión no se han encontrado estudios de este tipo.

3.3. Orlistat

Es uno de los primeros fármacos empleados para tratar la obesidad, su mecanismo de acción se enfoca en la inhibición de las lipasas pancreáticas y gástricas. Esta acción reduce la absorción de grasas, lo que implica que no actúa sobre el apetito, sino que aumenta la excreción de grasas a través de las heces (10,13,22). Como resultado, puede evitar la absorción del 25-30% de las calorías ingeridas en forma de grasa. Por consiguiente, es importante tener en cuenta que no ofrece beneficios en pacientes que no consumen grasas en su dieta (10,28,41).

En España, la presentación autorizada para su uso se conoce como Xenical® 120mg, en forma de cápsula dura. Se debe tomar una cápsula con cada comida principal ([Anexo 1](#)) (42).

En términos de eficacia, aunque su efecto es pequeño y la pérdida de peso que puede lograr se considera moderada en general, se ha observado que el tratamiento con Orlistat resulta en una reducción significativa de peso en comparación con el placebo después de un año de tratamiento. Algunos estudios consideran a Orlistat como una opción de tratamiento secundaria debido a este hecho (10,13,15).

En el estudio de cohorte observacional retrospectivo XENSOR (28) llevado a cabo recientemente en España, se comparó la eficacia de Orlistat frente al arGLP-1 Liraglutida, en personas con sobrepeso u obesidad. En todos los aspectos evaluados, la Liraglutida mostró mejores resultados que Orlistat, especialmente en términos de pérdida de peso a los 7 meses, con una diferencia de 4.7 kg de pérdida adicional a favor de la Liraglutida. Más del 50% de los participantes tratados con Liraglutida redujeron al menos un 5% de su peso inicial, mientras que menos del 30% de los sujetos tratados con Orlistat alcanzaron este mismo porcentaje de pérdida de peso inicial.

Sin embargo, Orlistat no solo favorece la pérdida de peso, sino que también mejora la sensibilidad a la insulina, retrasa la aparición de DM2 en individuos con intolerancia a la glucosa y disminuye la HbA1c en personas con DM2. Además, mejora el perfil lipídico y la presión arterial. Sin embargo, no hay resultados a largo plazo de su eficacia (10,28).

Como efectos secundarios frecuentes se indican dolor abdominal, flatulencia, heces aceitosas, pérdida de vitaminas y minerales, lo que puede desembocar en una baja adherencia al tratamiento y la necesidad de suplementación multivitamínica (13,41).

Se debe evitar el uso en personas que tengan dificultades para absorber alimentos, mujeres embarazadas y lactantes, recién trasplantados y las personas que estén tratadas con ciclosporina (41).

Por lo tanto, Orlistat ha demostrado tener una eficacia limitada, siendo útil para promover la pérdida de peso aunque faltan estudios a largo plazo. Asimismo, las investigaciones sugieren que podría tener beneficios para reducir los riesgos asociados con enfermedades relacionadas con la obesidad (10,28,41).

3.4. Naltrexona – Bupropion

Se trata de una combinación de Naltrexona, que es un agonista opioide y el Bupropion, inhibidor de la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina (antidepresivo atípico) (10,15). La justificación para asociar ambos agentes reside en su mecanismo de acción. El Bupropion, utilizado para el cese tabáquico, activa las neuronas que suprimen el apetito en el hipotálamo, pero su efecto no es suficiente ya que a su vez las β -endorfinas producen un efecto inhibitorio en éstas, lo que limita sus efectos anorexígenos. Al asociarlo con la Naltrexona, que también es utilizada en monoterapia para el tratamiento de la dependencia a opioides y alcohol, bloquea la inhibición de las β -endorfinas y así consiguen sinérgicamente el aumento de la actividad del sistema de melanocortinas del hipotálamo, produciendo una reducción de apetito (10,22,43).

Este fármaco está autorizado por la EMA desde 2015 aunque ya no se comercializa en España y se conoce por el nombre comercial Mysimba® 8mg/90mg en forma de comprimidos de liberación prolongada (Anexo 1) (10,15,44).

La eficacia de la combinación de Naltrexona-Bupropion se considera modesta. En un ECA de fase 3 (45), se observó una pérdida de peso significativa con este medicamento en comparación con el placebo a las 4 semanas, manteniéndose a lo largo de las 56 semanas del estudio. A la semana 28, el grupo tratado con Naltrexona-Bupropion experimentó una pérdida de peso del 6.4%, en contraste con el 1.2% del grupo placebo. Aquellos que completaron el estudio hasta la semana 56 alcanzaron una pérdida de peso del 8.2% frente al 1.4% respectivamente. Sin embargo, el estudio presentaba limitaciones, incluida una alta tasa de abandono, ya que el 54% de los participantes dejaron de tomar el tratamiento. Esto llevó a considerar a Naltrexona-Bupropion como uno de los medicamentos antiobesidad más probable de suspenderse, principalmente debido a sus efectos secundarios (31,45,46). Además, este fármaco tiene numerosas contraindicaciones y efectos adversos como náuseas, dolor de cabeza, estreñimiento, insomnio, ansiedad, vómitos, mareos y boca seca (10,15,31).

Por otro lado, algunos estudios recomiendan utilizarla en pacientes fumadores y/o con depresión y que padecen a su vez obesidad (10,43). También, puede ser recomendado para personas que no toleran el efecto de los fármacos arGLP-1 (31). Los estudios que llevaron a aprobar el fármaco se conocen como COR-I, COR-II, COR-DIABETES y COR-BMOD. En ellos, se han estudiado distintas comorbilidades; personas con obesidad sin DM2, obesidad con hipertensión, con dislipemia, o con DM2. En los metaanálisis realizados, se ha encontrado que la Naltrexona-Bupropion consigue una pérdida de 5kg en 56 semanas, informando de una mejor calidad de vida y mayor control sobre la alimentación frente al grupo control. También, se observó una disminución de la circunferencia de la cintura, una mejora en el control glucémico en pacientes con DM2 y mejores niveles en el perfil lipídico (46).

Distintas revisiones indican que no se considere como terapia de primera línea debido a la incertidumbre en la seguridad cardiovascular, ya que el tratamiento se asoció con un aumento medio de la presión arterial (10,31,43). De hecho, la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Estadounidense de Gastroenterología, indica que debe monitorizarse la presión arterial y la frecuencia cardíaca mientras tome el tratamiento, en especial, las primeras 12 semanas de inicio (43).

No se recomienda su uso en pacientes que necesiten terapia opiácea y dado que el Bupropion es un antidepresivo, se debe observar la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos, incluido el pensamiento y conducta suicida, especialmente durante las primeras semanas aunque hay estudios que no encontraron diferencias en el grupo control y el placebo (31,43). Otras contraindicaciones incluyen el embarazo, hipertensión no controlada, trastorno convulsivo o alimentario, disfunción hepática grave y el uso de inhibidores de la monooxidasa (31).

4. CAPÍTULO 3. ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN OBESIDAD

Hasta este punto, se han expuesto los diversos factores que deben tenerse en cuenta al tomar decisiones sobre el tratamiento más apropiado para las personas con obesidad, ya sea mediante intervenciones farmacológicas, quirúrgicas o cambios en el estilo de vida. Estos factores incluyen la evaluación de la eficacia en la reducción del peso y su seguridad, los efectos sobre la morbilidad asociada con la enfermedad, el perfil de efectos adversos, las preferencias individuales del paciente y la consideración de la adherencia al tratamiento. Sin embargo, otro aspecto crucial en todo este proceso es el coste del tratamiento (10).

La carga económica y de recursos de salud asociada a la obesidad ha llevado al aumento de investigación sobre nuevos medicamentos para el manejo del peso (47). Sin embargo, el coste de los medicamentos para reducir el peso en la obesidad continúa siendo un factor que afecta a la implementación y dificulta el acceso a la terapia, especialmente en las poblaciones vulnerables de bajo nivel socioeconómico (22,43).

Estos tratamientos farmacológicos no cuentan actualmente con financiación por parte del SNS. En el contexto español, se estima que en el año 2002 el gasto en obesidad ascendió a 2.500 millones de euros anuales, representando casi el 7% del gasto sanitario total (9). Esta falta de financiación pública para el tratamiento farmacológico de la obesidad, en contraste con otras enfermedades crónicas, genera una notable inequidad (15).

En el mundo que vivimos actualmente, con las crecientes presiones económicas a las que se enfrentan los sistemas de salud a nivel mundial, es importante tener en cuenta la relación coste-efectividad (29). Hasta la fecha, en esta revisión no se ha encontrado ningún estudio de coste-efectividad realizado en España. Sin embargo, si podemos encontrar algunas respuestas en otros países donde estos medicamentos están autorizados, como Estados Unidos (EEUU) y Reino Unido (29,47).

El coste de los arGLP-1 en EEUU representa una de las principales barreras para su uso, a pesar de su efectividad y su capacidad para reducir el gasto en atención médica. A menudo, los pacientes no pueden costear estos medicamentos de forma privada, lo que puede resultar en la interrupción del tratamiento. Esta preocupación es aún más pronunciada en comparación con otros países europeos, evidenciando así la disparidad en la gestión y financiación de la atención médica a nivel global (48).

Si bien comparar estudios de coste-efectividad entre países es muy complicado debido a las diferencias en los sistemas de salud, la moneda y los métodos de facturación, esta práctica proporciona ejemplos útiles para aprender y analizar enfoques de manejo de la obesidad adoptados por otros países. Además, aunque los valores absolutos pueden no ser directamente aplicables, estos estudios sirven como puntos de referencia para evaluar la eficacia relativa y los costes de diversas intervenciones.

En un estudio realizado en los EEUU (47), se evaluó el costo-efectividad de Semaglutida 2.4 mg desde la perspectiva de un pagador tercero, por ejemplo, un seguro de salud privado que asume los costes asociados al tratamiento médico. Para este fin, se utilizó un modelo de cohorte Markov, utilizado en este tipo de análisis, para comparar la eficacia de Semaglutida 2.4 mg con otras opciones de tratamiento, como la ausencia de tratamiento, la dieta y el ejercicio, y otros medicamentos antiobesidad del mercado. Los resultados indicaron que, en todos los escenarios evaluados, el tratamiento con Semaglutida 2.4 mg resultó ser rentable en comparación con las otras opciones, con un coste por calidad de vida ajustado por años (QALY) por debajo del umbral de 150.000 dólares, que es lo que estiman que un pagador tercero está dispuesto a pagar por cada QALY durante un periodo de 30 años. Es decir, Semaglutida 2.4mg se asoció con mayor esperanza de vida y años de vida ajustados por calidad (QALY) en comparación con el resto de las opciones durante 30 años. Como dato a resaltar, indicaron que Semaglutida 2.4mg fue

especialmente rentable en pacientes con obesidad grado III, aunque menos rentable en pacientes con DM2. En el estudio, indican que es el primer análisis coste-efectividad de Semaglutida 2.4mg y que el resto de medicamentos antiobesidad apenas tienen realizados este tipo de estudios.

En recomendaciones de otro estudio en EEUU (49), indican que los pagadores pueden considerar implementar la terapia escalonada de medicamentos, permitiendo elegir entre varias opciones al paciente, siempre y cuando tengan garantía de eficiencia y seguridad, y que sean menos costosos.

En otro estudio de revisión desarrollado en Reino Unido (29), realizan una justificación similar al artículo anterior. Indica que el gasto económico en el tratamiento de la obesidad y la DM2 es tal, que llega a superar el coste combinado de policía, bomberos y sistema judicial. En este país, la NICE acepta un Índice Incremental del Coste-Efectividad (ICER) de hasta 20.000£ por QALY ganado. Es decir, estudia si el coste adicional que vale el tratamiento es considerado razonable en relación al beneficio adicional que obtiene respecto a otras opciones. En este contexto, Liraglutida ha sido respaldada por la NICE para su uso en personas con obesidad $\geq 35\text{kg/m}^2$ con prediabetes y alto riesgo cardiovascular, precisando ser recetado por un servicio especializado.

El estudio STRIVE (Efectividad y costo de integrar una vía pragmática para recetar Liraglutida 3.0 mg en servicios de obesidad) (50), realizado en un entorno de la vida real, busca respaldar esta decisión. Según este estudio, el coste de Liraglutida es de 11.293£ por cada QALY ganado. Es importante tener en cuenta que, al momento de la publicación de este artículo, no se disponía de datos sobre el costo-efectividad de la Semaglutida 2.4mg para personas con obesidad sin DM2 en el Reino Unido. Sin embargo, el estudio llevado a cabo en los Estados Unidos sí tuvo en cuenta la Liraglutida junto con otros medicamentos antiobesidad, siendo Semaglutida 2.4mg el más costo-efectivo (47).

En un análisis comparativo entre la Semaglutida y la Liraglutida en personas con DM2 (estudio SUSTAIN 10), se encontró que la Semaglutida 1.0mg/semana resultó en un ahorro de 140£ por paciente en comparación con la Liraglutida 1.2 mg/día. Sin embargo, se cuestiona la rentabilidad de la Semaglutida para el tratamiento de la obesidad sin diabetes, debido al alto costo de esta terapia en comparación con otras opciones disponibles, a pesar de su mayor impacto positivo en la salud en comparación con otros tratamientos. Además, es importante señalar que estos estudios no tuvieron en cuenta la evidencia acumulada actual sobre la Semaglutida 2.4 mg (programa STEP) (29).

Por tanto, estos estudios proporcionan datos objetivos sobre la rentabilidad de la financiación de los nuevos tratamientos emergentes para la obesidad en sus respectivos países, lo que ayuda a tomar decisiones sobre cómo abordar este problema de salud. Para garantizar la sostenibilidad económica del SNS en España, es importante realizar este tipo de investigaciones que buscan, basadas en la evidencia actual, identificar las opciones más rentables teniendo en cuenta otros factores más allá de los económicos. Esto abre la posibilidad de financiar el tratamiento para ciertos grupos de pacientes, siguiendo el ejemplo del Reino Unido. Asimismo, este tipo de medidas permitirá demostrar que los beneficios de abordar la obesidad son superiores a los costes asociados a no actuar, es decir, encontrar opciones costo-efectivas (15).

5. CAPÍTULO 4. LÍNEAS FUTURAS DE TRATAMIENTO EN OBESIDAD

A pesar de los avances en la comprensión de la composición corporal, la biología de la adiposidad, el equilibrio energético y el metabolismo de lípidos y carbohidratos, el aumento de la obesidad persiste tanto en España como a nivel mundial. Se ha constatado a lo largo la revisión que los enfoques clínicos tradicionales, que se centran en la pérdida de peso como objetivo principal, tienen una efectividad limitada en el impacto a nivel poblacional (25). Por consiguiente, explorar y adoptar tratamientos y enfoques emergentes para la obesidad se vuelve inevitable.

En este capítulo se recogen las propuestas de distintos autores sobre líneas futuras de investigación en el tratamiento de la obesidad, con el fin de establecer prioridades para el abordaje en su conjunto. Además, se presta especial atención al desarrollo futuro de la terapia farmacológica.

- **Piedra angular para su manejo: El abordaje multidisciplinar.** El objetivo es proporcionar una atención integral e individualizada mediante un equipo multidisciplinar y asegurar una comunicación efectiva entre los diferentes recursos disponibles, como los servicios hospitalarios, de atención primaria y especializados. Se reconoce que abordar la obesidad de manera genérica, mediante la simple prescripción de una dieta y ejercicio, está obsoleto y es poco efectivo (10,15,25). Por ejemplo, en Canadá se prioriza una evaluación exhaustiva de la historia del paciente para identificar posibles factores psicosociales que puedan afectar su capacidad para adoptar y mantener un estilo de vida saludable a largo plazo, incluyendo aspectos como el nivel socioeconómico, la inseguridad alimentaria, el entorno vecinal, la disponibilidad de alimentos saludables, así como la evaluación del estado de ánimo (depresión) y el apoyo social (4). Algunos expertos comparan el enfoque para tratar la obesidad con el de la diabetes, donde se consideran las comorbilidades y el perfil de riesgo cardiovascular antes de elegir el tratamiento óptimo. Actualmente, para abordar la obesidad se está evaluando la posibilidad de conseguir mejores resultados con intervenciones no farmacológicas en combinación con tratamientos farmacológicos frente a la cirugía bariátrica, obteniendo beneficios similares sobre sus comorbilidades y mortalidad cardiovascular. Incluso se han propuesto enfoques de sinergia que combinan la cirugía bariátrica con la terapia farmacológica post-intervención (13).

Para lograr esto, la OMS propone un abordaje a todos los niveles, incluido el comunitario. Todas las guías actuales hacen hincapié en la importancia del enfoque multidisciplinar, promoviendo estilos de vida saludables y un abordaje a largo plazo (10). Para ello, es necesario que la obesidad sea **reconocida como una enfermedad crónica** y se aborde como tal. La Guía GIRO destaca la necesidad de este reconocimiento a nivel parlamentario, implicando recursos estructurales, profesionales y económicos, como se hace con otras patologías crónicas (15).

- **Diagnóstico de obesidad basado en evaluación morfofuncional.** Dada la naturaleza compleja de esta condición, no se debe depender únicamente del IMC. Cada vez son más utilizados los estudios de composición corporal, y están orientados a detectar las causas y factores que contribuyen a que se mantenga el exceso de peso. Es fundamental trabajar en la integración y unificación de pautas, criterios de diagnósticos, métodos de detección y clasificaciones para una evaluación más precisa y completa. Un ejemplo que se propone para la clasificación es el “Sistema de estadificación de la obesidad de Edmonton” (EOSS, siglas en inglés), clasifica la obesidad en cinco etapas según el riesgo de enfermedad y mortalidad asociado. Estas etapas van desde la ausencia de enfermedad relacionadas con la obesidad hasta la presencia de enfermedades avanzadas y complicaciones graves. Este sistema ayuda a los profesionales de la salud a evaluar el riesgo y la gravedad de la obesidad en los pacientes, facilitando su abordaje (15).

- **Entorno obesogénico.** Abordar esta epidemia requiere una respuesta global en la que contrarrestar las influencias ambientales que contribuyen a su mantenimiento en determinados individuos y grupos poblacionales de diferentes contextos. Es relevante estudiar los determinantes más amplios de la salud, como los determinantes sociales, por ejemplo, la pobreza y las diferencias socioeconómicas en el impacto de la obesidad (4,25).
- **Gobierno y políticas públicas.** En este apartado, las medidas de Salud Pública son clave. Se reconocen 4 retos a este nivel en el que la política puede afectar positivamente.
 - Reto preventivo actuando de manera precoz, promoviendo hábitos de vida saludable y prevención de obesidad infantil y adolescente. En esta revisión no se aborda la obesidad adolescente e infantil ya que podría considerarse una revisión adicional, aunque no por ello significa que sus datos sean menos alarmantes.
 - Reto diagnóstico, rompiendo el estigma y mejorando el acceso a los servicios.
 - Reto terapéutico, facilitando el acceso a los tratamientos más eficaces y costo-efectivos, ya sean farmacológicos, quirúrgicos o no farmacológicos.
 - Reto de seguimiento a largo plazo y personalizado (15).

Además, el Estado puede desempeñar un papel importante en la promoción de hábitos alimenticios más saludables, incluyendo intervenciones en la fabricación, comercialización y fijación de precios de los alimentos para hacer que las opciones más saludables sean más accesibles y asequibles para la población (25). Por ejemplo, En países como Reino Unido y México han implementado políticas para abordar el consumo de bebidas azucaradas mediante impuestos y reducciones en la cantidad de azúcar. Este tipo de medidas han demostrado reducir las ventas y el consumo de estas bebidas (4).

- **Investigación.** Es crucial ampliar los conocimientos y diseñar estudios específicos para abordar áreas clave, como la eficacia del tratamiento farmacológico en diferentes subgrupos de pacientes, la evaluación de la relación costo-efectividad de diversas estrategias terapéuticas, la comparación directa entre nuevos tratamientos y la cirugía bariátrica, y la identificación de factores predictores de respuesta al tratamiento. Además, se necesitan investigaciones que evalúen la composición corporal a nivel poblacional y definan de manera más amplia la obesidad. También lo es, investigar patrones de alimentación saludable y aplicar metodologías de Inteligencia Artificial para avanzar en la medicina de precisión, lo que permitirá la identificación de pacientes en riesgo y la personalización de las estrategias terapéuticas. Esto ayudará a desarrollar **protocolos estandarizados** basados en la evidencia científica, dando una prestación de atención sanitaria más unificada. Esto a su vez, puede facilitar la investigación de resultados en los planes de acción así como arrojar soluciones sobre cómo distribuir los recursos, repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes (15).
- **Futuro de la farmacoterapia.** El futuro de la farmacoterapia para la obesidad representa un campo en constante evolución. Aunque actualmente hay pocos fármacos aprobados en España para el manejo del peso debido a la falta de estudios sobre seguridad a largo plazo, se espera un gran auge de demanda de estos fármacos cuando comiencen a comercializarse (10). Al mismo tiempo, se están desarrollando nuevas moléculas y se están investigando estrategias para diferentes tipos de obesidad, tanto de tipo sindrómica como obesidad junto con trastornos cardiometabólicos. La viabilidad futura de estos tratamientos dependerá de investigaciones adicionales sobre su eficacia, seguridad y adaptación a diferentes grados de obesidad (21).

Además de los fármacos más recientes, como los arGLP-1 y GIP, se está prestando atención creciente a otras incretinas, como el péptido YY (PYY). Sin embargo, es importante no limitar la exploración del futuro de la farmacoterapia únicamente a las incretinas, ya que se están investigando también otras estrategias, como vacunas y terapia génica (13).

Por otro lado, los estudios clínicos utilizados para autorizar los fármacos antiobesidad no están exentos de críticas, ya que suelen presentar limitaciones en cuanto a la representatividad de la muestra y la duración del seguimiento, entre otros aspectos. Por lo tanto, es necesario realizar estudios en el mundo real para evaluar el efecto de estos fármacos en condiciones más cercanas a la práctica clínica habitual (9,10).

Uno de los desafíos que enfrenta la investigación en terapia farmacológica es establecer la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo para la obesidad. Se postula que el futuro del manejo de la obesidad podría incluir un enfoque secuencial, donde las intervenciones varíen según las necesidades individuales del paciente. Esto podría implicar desde intervenciones en el estilo de vida y el uso de fármacos de manera combinada hasta la consideración de cirugía bariátrica seguida de un tratamiento farmacológico para el mantenimiento del peso (10,20). Se considera probable, que en las investigaciones venideras se traten conceptos como terapia secuencial, dosis de mantenimiento, tratamiento combinado e inducción de la remisión de la obesidad (15).

Debido a los prometedores resultados que están obteniendo los nuevos fármacos antiobesidad, que incluso llegan a equipararse con los logrados mediante cirugía bariátrica, se proyecta que esta última pase a un segundo plano y se reserve para casos más extremos. Si bien es cierto que en la actualidad la cirugía bariátrica está financiada en determinados casos, es importante considerar sus consecuencias post-intervención, que no están cubiertas por la financiación pública. Por ejemplo, algunas personas que se someten a estas intervenciones pueden necesitar cirugías estéticas adicionales, como *lifting* de piernas o abdominoplastias, que no son financiadas por el SNS y pueden tener un impacto significativo en el paciente. Por lo tanto, evaluar el coste y las implicaciones de la cirugía bariátrica en comparación con los nuevos fármacos es esencial para tomar decisiones informadas sobre el manejo de la obesidad (15,21).

En conclusión, el abordaje de la obesidad a futuro requiere una respuesta integral que considere no solo los aspectos fisiológicos y clínicos de la enfermedad, sino también a su entorno social, económico y político. El camino hacia la gestión efectiva de la obesidad implica la adopción de enfoques innovadores y personalizados, a través de protocolos estandarizados que puedan adaptarse, tanto en términos de tratamiento farmacológico como de intervenciones no farmacológicas. Es esencial que los profesionales de la salud, los responsables políticos y la sociedad en su conjunto se unan en un esfuerzo coordinado para abordar este desafío de salud pública que va en aumento. Además, se necesita un compromiso continuo con la investigación y la evaluación de eficacia y efectividad de las estrategias terapéuticas disponibles, con el fin de desarrollar intervenciones más eficaces y sostenibles a largo plazo.

6. CONCLUSIONES

En los últimos años, la investigación en tratamientos farmacológicos para la obesidad ha crecido considerablemente. Se ha identificado el elevado coste sanitario vinculado al manejo de esta enfermedad crónica en España, y las proyecciones futuras son preocupantes si no se realizan cambios en el enfoque actual. Este enfoque enfrenta limitaciones en recursos, acceso a servicios especializados y restricciones en la financiación de opciones terapéuticas.

Es fundamental reconocer la obesidad como una enfermedad crónica y eliminar el estigma asociado. Esto implica desmontar la creencia popular de que la obesidad es simplemente resultado de la falta de voluntad. Además, establecer una ruta de manejo específica para la obesidad, similar a las existentes para otras enfermedades crónicas, facilitaría una atención integral por parte de un equipo multidisciplinar, compuesto por médicos, enfermeros, nutricionistas y psicólogos, a nivel comunitario, de atención primaria y de servicios especializados.

Para su abordaje, es probable que en el futuro se adopten enfoques más avanzados para evaluar la obesidad, tanto en la práctica como en la investigación, como el uso de estudios corporales con bioimpedancia o nuevas propuestas de clasificación. Esto permitiría una evaluación más precisa de la condición y una atención personalizada para cada paciente.

Además, es crucial impulsar políticas públicas que no promuevan entornos obesogénicos, interviniendo en la disponibilidad de alimentos no saludables y promoviendo el acceso a entornos que fomenten un estilo de vida activo y la actividad física. También es importante evaluar la relación coste-efectividad de las terapias y su financiación pública, con el objetivo de reducir la inequidad en el acceso al tratamiento. Hasta la fecha de esta revisión, no se han encontrado estudios de coste-efectividad en España relacionados con el tratamiento farmacológico de la obesidad, lo cual subraya la necesidad de investigaciones en este campo.

Por su parte, la terapia farmacológica está demostrando su potencial a través de los nuevos fármacos como los arGLP-1 y los combinados con otras incretinas como la Tirzepatida. Bien es cierto, que la mayoría de los estudios aún son realizados en un entorno controlado y precisan de otros ensayos con aplicación en el mundo real, con resultados a largo plazo y conocer en mayor medida su efecto sobre eventos cardiovasculares.

Es importante mencionar que el tratamiento farmacológico es un recurso complementario que puede ayudar en el manejo de la obesidad, de manera similar a cómo la terapia farmacológica puede ser una herramienta o muleta complementaria en el tratamiento de trastornos psicológicos pero no la respuesta definitiva. Es fundamental profundizar en las causas subyacentes del exceso de peso en cada persona, individualizando el tratamiento y considerando tanto los factores que contribuyen a la obesidad como los predictores de éxito para cada terapia disponible. En este sentido, sería valioso que las investigaciones sobre la duración del tratamiento farmacológico avanzaran para determinar en qué medida este tratamiento debería ser considerado como un enfoque a largo plazo o no, ya que la respuesta al fármaco puede variar de una persona a otra e incluso en la misma persona a lo largo del tiempo.

La gestión del tratamiento farmacológico para la obesidad representa un desafío complejo, pero los avances recientes, especialmente con los arGLP-1, ofrecen nuevas oportunidades para abordar la reducción de peso y su mantenimiento junto con cambios en el estilo de vida. A diferencia del pasado, donde las opciones farmacológicas eran limitadas, hoy en día contamos con una variedad de opciones terapéuticas adaptadas a las necesidades individuales, ampliando así las alternativas más allá de la cirugía bariátrica. Al considerar un tratamiento farmacológico, es esencial evaluar varios aspectos clave, como el mecanismo de acción, la eficacia en la pérdida de peso, las condiciones de salud asociadas, los posibles efectos adversos y su tolerancia, así como la información individualizada sobre la adherencia al tratamiento.

Es posible que en el futuro, el tipo de tratamientos que serán aplicados para la obesidad sean terapias secuenciales, en las que se parta del cambio en el estilo de vida y se vaya combinando con otras terapias disponibles, dejando la cirugía bariátrica como última opción y que se puedan ajustar a las preferencias y situación del paciente. Del mismo modo, encontraremos pacientes con dosis de mantenimiento como en otras enfermedades crónicas como el hipotiroidismo o la diabetes.

En conclusión, el estudio de la obesidad nos muestra un horizonte por descubrir, subrayando la importancia de tratamientos personalizados y liderados por equipos multidisciplinarios para enfrentar esta epidemia. Este abordaje integral debe comenzar desde sus cimientos, priorizando la prevención, asegurando el acceso equitativo a los recursos necesarios y evaluando la eficiencia económica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roh E, Choi KM. Hormonal Gut–Brain Signaling for the Treatment of Obesity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 8 de febrero de 2023;24(4):3384. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3384>
2. Alhabeeb H, AlFaiz A, Kutbi E, AlShahrani D, Alsu hail A, AlRajhi S, et al. Gut Hormones in Health and Obesity: The Upcoming Role of Short Chain Fatty Acids. *Nutrients* [Internet]. 31 de enero de 2021;13(2):481. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/481>
3. Gupta S, Chen M. Medical management of obesity. *Clinical Medicine* [Internet]. 31 de julio de 2023;23(4):323-9. Disponible en: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmed.2023-0183>
4. Chong B, Jayabaskaran J, Kong G, Chan YH, Chin YH, Goh R, et al. Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 de marzo de 2023;57:101850. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537023000275>
5. Cruciani S, Delitala AP, Cossu ML, Ventura C, Maioli M. Management of Obesity and Obesity-Related Disorders: From Stem Cells and Epigenetics to Its Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 24 de enero de 2023;24(3):2310. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2310>
6. Yazici D, Yapici Eser H, Kiyici S, Sancak S, Sezer H, Uygur M, et al. Clinical Impact of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Analogs on the Complications of Obesity. *Obes Facts* [Internet]. 2023;16(2):149-63. Disponible en: <https://karger.com/doi/10.1159/000526808>
7. World Health Organization. Health service delivery framework for prevention and management of obesity [Internet]. 2023 may [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073234>
8. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España 2020 [Internet]. 2020 [citado 10 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2020_datos.htm
9. Observatorio de Salud Pública de Cantabria. Determinantes del sobrepeso y la obesidad en Cantabria [Internet]. 2010 [citado 10 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://fmvaldecilla.es/proyectos-ospcc/boletines-y-monografias-de-la-salud/>
10. Boletín farmacoterapéutico INFAC. Fármacos para la obesidad. 2023 [citado 8 de enero de 2024];31(5). Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/Boleti-n-INFAC_Vol_31_5_Obesidad.pdf
11. Rajamoorthi A, LeDuc CA, Thaker V V. The metabolic conditioning of obesity: A review of the pathogenesis of obesity and the epigenetic pathways that “program” obesity from conception. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 18 de octubre de 2022;13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1032491/full>
12. Petersen N, Greiner TU, Torz L, Bookout A, Gerstenberg MK, Castorena CM, et al. Targeting the Gut in Obesity: Signals from the Inner Surface. *Metabolites*. 2022;12(1).

13. Kloock S, Ziegler CG, Dischinger U. Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? *Pharmacol Ther* [Internet]. noviembre de 2023;251:108549. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725823002139>
14. Kyrillos J V., Skolnik NS, Mukhopadhyay B, Pennings N. Integrating semaglutide into obesity management – a primary care perspective. *Postgrad Med* [Internet]. 14 de abril de 2022;134(sup1):37-49. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2022.2149964>
15. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Guía Española GIRO [Internet]. España; 2024 feb [citado 28 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.seedo.es/index.php/guia-giro>
16. Löffler MC, Betz MJ, Blondin DP, Augustin R, Sharma AK, Tseng YH, et al. Challenges in tackling energy expenditure as obesity therapy: From preclinical models to clinical application. *Mol Metab* [Internet]. septiembre de 2021;51:101237. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221287782100082X>
17. Aldubikhi A. Obesity management in the Saudi population. *Saudi Med J* [Internet]. 14 de agosto de 2023;44(8):725-31. Disponible en: <https://smj.org.sa/lookup/doi/10.15537/smj.2023.44.8.20220724>
18. Goyal H, Kopel J, Perisetti A, Mann R, Ali A, Tharian B, et al. Endobariatric procedures for obesity: clinical indications and available options. *Ther Adv Gastrointest Endosc* [Internet]. 24 de enero de 2021;14:263177452098462. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2631774520984627>
19. Askari A, Jambulingam P, Gurprashad R, Al-Taani O, Adil T, Munasinghe A, et al. The surgical management of obesity. *Clinical Medicine* [Internet]. 31 de julio de 2023;23(4):330-6. Disponible en: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmed.2023-0189>
20. Wong G, Garner EM, Takkouche S, Spann MD, English WJ, Albaugh VL, et al. Combination anti-obesity medications to effectively treat bariatric surgery weight regain at an academic obesity center. *Obes Sci Pract* [Internet]. 24 de junio de 2023;9(3):203-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/osp4.635>
21. Kokkorakis M, Katsarou A, Katsiki N, Mantzoros CS. Milestones in the journey towards addressing obesity; Past trials and triumphs, recent breakthroughs, and an exciting future in the era of emerging effective medical therapies and integration of effective medical therapies with metabolic surgery. *Metabolism* [Internet]. noviembre de 2023;148:155689. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049523002937>
22. Proietto J. Medicines for long-term obesity management. *Aust Prescr* [Internet]. 1 de abril de 2022;45(2):38-40. Disponible en: <https://australianprescriber.tg.org.au/articles/medicines-for-long-term-obesity-management.html>
23. Cagiltay E, Celik A, Dixon JB, Pouwels S, Santoro S, Gupta A, et al. Effects of different metabolic states and surgical models on glucose metabolism and secretion of ileal L-cell peptides: results from the HIPER-1 study. *Diabetic Medicine*. 1 de abril de 2020;37(4):697-704.
24. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med* [Internet]. 14 de

- abril de 2022 [citado 5 de enero de 2024];134(sup1):5-17. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2022.2147326>
25. Després JP, Carpentier AC, Tchernof A, Neeland JJ, Poirier P. Management of Obesity in Cardiovascular Practice. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. agosto de 2021;78(5):513-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510972105244X>
 26. AEMPS - CIMA. Ficha técnica Saxenda [Internet]. 2023 oct [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=115992002>
 27. Wharton S, Liu A, Pakseresht A, Nørtoft E, Haase CL, Mancini J, et al. Real-World Clinical Effectiveness of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Canada. *Obesity* [Internet]. 7 de junio de 2019 [citado 5 de enero de 2024];27(6):917-24. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22462>
 28. Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. *Int J Clin Pract* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 5 de enero de 2024];73(11):e13399. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31397946>
 29. Williams DM, Staff M, Bain SC, Min T. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Analogues for the Treatment of Obesity. *Endocrinology* [Internet]. 2022;18(1):43. Disponible en: <https://www.touchendocrinology.com/diabetes/journal-articles/glucagon-like-peptide-1-receptor-analogues-for-the-treatment-of-obesity/>
 30. Gargallo-Vaamonde J, Frühbeck G, Salvador J. New advances and novel approaches in obesity pharmacotherapy. *Curr Opin Endocr Metab Res* [Internet]. febrero de 2019;4:75-82. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451965018300164>
 31. Perreault L. Obesity in adults: Drug therapy [Internet]. Disponible en: <https://medilib.ir/uptodate/show/5376>
 32. Tronieri JS, Wadden TA, Walsh O, Berkowitz RI, Alamuddin N, Gruber K, et al. Effects of liraglutide on appetite, food preoccupation, and food liking: results of a randomized controlled trial. *Int J Obes* [Internet]. 29 de febrero de 2020 [citado 5 de enero de 2024];44(2):353-61. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41366-019-0348-6>
 33. AEMPS - CIMA. Ficha técnica Wegovy [Internet]. 2023 [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1211608006>
 34. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 18 de enero de 2023;25(1):18-35. Disponible en: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.14863>
 35. 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. *JAMA* [Internet]. 13 de abril de 2021 [citado 5 de enero de 2024];325(14):1414. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777886>

36. Quddos F, Hubshman Z, Tegge A, Sane D, Marti E, Kablinger AS, et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep* [Internet]. 28 de noviembre de 2023;13(1):20998. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-48267-2>
37. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the <scp>SURMOUNT</scp> clinical development program. *Obesity* [Internet]. 7 de enero de 2023 [citado 5 de enero de 2024];31(1):96-110. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.23612>
38. European Medicines Agency. Ficha técnica Mounjaro [Internet]. 2024 [citado 7 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>
39. Abdel-Malek M, Yang L, Miras AD. Pharmacotherapy for chronic obesity management: a look into the future. *Intern Emerg Med* [Internet]. 30 de junio de 2023;18(4):1019-30. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11739-023-03237-4>
40. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* [Internet]. 15 de noviembre de 2023 [citado 5 de enero de 2024];29(11):2909-18. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02597-w>
41. Abdi Beshir S, Ahmed Elnour A, Soorya A, Parveen Mohamed A, Sir Loon Goh S, Hussain N, et al. A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. *Saudi Pharmaceutical Journal* [Internet]. octubre de 2023;31(10):101757. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319016423002529>
42. AEMPS - CIMA. Ficha técnica Xenical [Internet]. 2008 nov [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=98071003>
43. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 5 de enero de 2024];163(5):1198-225. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36273831>
44. AEMPS - CIMA. Ficha técnica Mysimba [Internet]. 2015 [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=114988001>
45. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*. mayo de 2013;21(5):935-43.
46. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism* [Internet]. marzo de 2019;92:170-92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049518302282>
47. Kim N, Wang J, Burudpakdee C, Song Y, Ramasamy A, Xie Y, et al. Cost-effectiveness analysis of semaglutide 2.4 mg for the treatment of adult patients with overweight and obesity in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 1 de julio

de 2022 [citado 9 de diciembre de 2023];28(7):740-52. Disponible en: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2022.28.7.740>

48. Moore PW, Malone K, VanValkenburg D, Rando LL, Williams BC, Matejowsky HG, et al. GLP-1 Agonists for Weight Loss: Pharmacology and Clinical Implications. *Adv Ther* [Internet]. 24 de marzo de 2023 [citado 5 de enero de 2024];40(3):723-42. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-022-02394-w>
49. Atlas SJ, Kim K, Nhan E, Touchette DR, Moradi A, Agboola F, et al. Medications for obesity management: Effectiveness and value. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. mayo de 2023;29(5):569-75. Disponible en: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2023.29.5.569>
50. Papamargaritis D, Al-Najim W, Lim J, Crane J, Lean M, le Roux C, et al. Effectiveness and cost of integrating a pragmatic pathway for prescribing liraglutide 3.0 mg in obesity services (STRIVE study): study protocol of an open-label, real-world, randomised, controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 13 de febrero de 2020 [citado 5 de enero de 2024];10(2):e034137. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-034137>

ANEXOS

Anexo 1. Resumen de fichas técnicas de los tratamientos farmacológicos para la obesidad.

Fármaco	Indicación	Posología y vía de administración	Contraindicaciones	Efectos adversos	Advertencias y recomendaciones
Orlistat (Xenical® 120mg) (42)	Junto con dieta hipocalórica moderada para el tratamiento de obesos con IMC≥30 o ≥28 con factores asociados	Vía oral, con las comidas. 1-1-1	- Hipersensibilidad principio activo - Síndrome de malabsorción crónica - Colestasis - Lactancia materna	Cefalea Infecciones respiratorias y urinarias Dolor abdominal Flatulencias Heces oleosas o líquidas Distensión abdominal Hipoglucemias (DM) Gripe Fatiga Irregularidad menstrual Ansiedad Sangrado rectal Insuficiencia renal	- No se recomienda la administración conjunta con ciclosporinas. - Utilizar método adicional al anticonceptivo oral (si toma) si diarreas graves. - Puede alterar control de hipotiroidismo o producirlo. - Puede alterar el tratamiento anticonvulsionante al ↓ la absorción de los fármacos antiepiléptico. - Puede afectar negativamente a la eficacia de los medicamentos antirretrovirales contra el VIH. - Precaución en prescripción para mujeres embarazadas.
	Coste (Euros cada 28 días)	Pérdida de peso:			
	71-99,5 € (10)	5% a las 12 semanas. >10% al año			

Fármaco	Indicación	Posología y vía de administración	Contraindicaciones	Efectos adversos	Advertencias y recomendaciones
Naltrexona y Bupropion (Mysimba® 8mg/90mg) (44)	Coadyuvante en dietas bajas en calorías y aumento de actividad física para el control del peso en el adulto con un IMC $\geq$ 30 o $\geq$ 27 con alguna enfermedad concomitante.	Vía oral Aumento progresivo durante cuatro semanas: - Semana 1: 1-0-0 - Semana 2: 1-0-1 - Semana 3: 2-0-1 - Semana 4 y posteriores: 2-0-2	- Hipersensibilidad principios activos - Hipertensión no controlada - Trastornos convulsivos - Neoplasias SNC - Drogodependencias - Tratamiento con opioides - Trastorno bipolar - Bulimia o anorexia - Insuficiencia hepática o renal grave - Intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa o problemas de absorción glucosa o galactosa.	Ansiedad Insomnio Cefalea Mareo Disgeusia Somnolencia Palpitaciones Sofocos Hipertensión Náuseas Estreñimiento Vómitos Dolor abdominal Prurito Alopecia Fatiga Irritabilidad	- Se han reportado incidentes relacionados con ideación suicida - vigilar cualquier empeoramiento clínico o comportamiento. - El Bupropion está asociado a un riesgo de crisis epilépticas relacionado con la dosis. Puede generar daño hepático inducido por el medicamento. - No debe usarse en el embarazadas ni mujeres que estén intentando quedarse embarazadas, ni en la lactancia materna.
	Coste (Euros cada 28 días)	Pérdida de peso			
	No comercializada en España (10,15)	5-10% del peso corporal a las 28-56 semanas			

Fármaco	Indicación	Posología y vía de administración	Contraindicaciones	Efectos adversos	Advertencias y recomendaciones
Liraglutida (Sexenda® 6mg/ml) (26)	Combinación con dieta baja en calorías y aumento de actividad física para controlar el peso en pacientes con IMC ≥ 30 o ≥ 27 con enfermedades concomitantes. Adolescentes >12 años con IMC >30 y peso corporal >60 kg. (26)	Vía subcutánea (una vez al día en cualquier momento del día). Aumento progresivo de dosis: - Semana 1: 0,6mg/día - Semana 2: 1,2mg/día - Semana 3: 1,8mg/día - Semana 4: 2,4mg/día - Posteriores: 3mg/día	- Hipersensibilidad a principio activo - Durante el embarazo - Pacientes con antecedentes personales de pancreatitis, o antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides. - Insuficiencia cardíaca. - Lactancia materna. (31)	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento Cefalea Hipoglucemia (en DM) Insomnio Mareo Disgeusia Dolor abdominal Colelitiasis Fatiga ↑ lipasa y amilasa Reacciones en el lugar de punción Bocio	- En pacientes que toman Liraglutida de manera concurrente con insulina o un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea), se debe monitorear la glucosa en sangre y puede ser necesario reducir la dosis de insulina o la sulfonilurea para evitar la hipoglucemia (31). Riesgo potencial de deshidratación. - Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulín dependientes.
	Coste (Euros cada 28 días) 264-289 € (10)	Pérdida de peso promedio desde el inicio del tratamiento 7,5% a las 40 semanas ó 6,4% a las 68 semanas (34)			

No comercializados aún					
Fármaco	Indicación	Posología y vía de administración	Contraindicaciones	Efectos adversos	Advertencias y recomendaciones
Semaglutida (Wegovy® en dosis de 0,25mg, 0,5mg, 1mg, 1,7mg y 2,4mg en dosis precargadas) (33)	Complemento a una dieta baja en calorías y aumento actividad física para el control del peso en pacientes con IMC ≥ 30 o ≥ 27 con enfermedades concomitantes. Adolescentes >12 años con obesidad y peso corporal >60 Kg.	Vía subcutánea (una vez a la semana a cualquier hora del día). Aumento progresivo de dosis: - Semana 1-4: 0,25mg/semana - Semana 5-8: 0,5mg/semana - Semana 9-12: 1mg/semana - Semana 13-16: 1,7mg/semana - Mantenimiento: 2,4mg/semana	- Hipersensibilidad principio activo. - Embarazo (además si se está intentando quedar embarazada debe dejar de tomar Semaglutida 2 meses antes de intentarlo). - Lactancia materna.	Vómitos Diarrea Estreñimiento Náuseas Cefalea Hipoglucemia (DM) Mareo Retinopatía diabética (DM) Dolor abdominal colelitiasis Pérdida de cabello Fatiga Reacciones en el lugar de punción Pancreatitis aguda	- Las reacciones adversas gastrointestinales pueden causar deshidratación, que en algunos casos raros pueden dar lugar a un deterioro de la función renal. - Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento.
	Coste (Euros cada 28 días)	Pérdida de peso promedio desde el inicio del tratamiento:			
	No comercializada, si autorizada(10)	15,8% a las 68 semanas (34)			

Fármaco	Indicación	Posología y vía de administración	Contraindicaciones	Efectos adversos	Advertencias y recomendaciones
Tirzepatida (Mounjaro® en dosis de 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 12,5mg y 15mg en vial o precargado) (38)	Complemento a una dieta baja en calorías y aumento de actividad física para controlar el peso en pacientes con IMC >30 o ≥27 con enfermedades concomitantes	Vía subcutánea (una vez a la semana a cualquier hora del día) Aumento progresivo: - Dosis inicial: 2,5mg/semana - Después de 4 semanas: 5mg/semana Cada 4 semanas se puede aumentar la dosis hasta 15mg/semana.	- Hipersensibilidad principio activo - Embarazo - Lactancia materna (tomar decisión riesgo-beneficio)	Muy frecuentes: - náuseas - diarrea - estreñimiento (inicio del tratamiento) Frecuentes: - dolor abdominal - fatiga, - pérdida de cabello - umento de frecuencia cardiaca ↑ lipasa y amilasa - Hipoglucemia (en DM2) - mareos - hipotensión	- Se han notificado casos de pancreatitis aguda, se debe instruir al paciente sobre los síntomas. - Las reacciones adversas gastrointestinales tienen el potencial de desencadenar deshidratación, lo que a su vez podría contribuir al deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda.
	Coste (Euros cada 28 días) No comercializada. Autorizada por EMA para obesidad. En España, solo autorizado para DM2 pero aún no comercializado (10)	Pérdida promedio del peso desde el inicio Tirzepatida 5mg: ≥ 15% Tirzepatida 10mg: 19,5% Tirzepatida 15 mg: 20,9% (37) >15% a las 72 semanas con dosis de 5, 10 y 15mg.			

Extraído de: Fichas técnicas AEMPS y EMA.

Anexo 2. Descripción de los estudios SCALE de Liraglutida.

SCALE 1 Obesidad y prediabetes	56 semanas Seguimiento 12 semanas Tratamiento inicial: dieta hipocalórica, asesoramiento sobre ejercicio. Pacientes con obesidad o sobrepeso con comorbilidad sin DM2. Se evaluó pérdida de peso Otra parte del estudio evaluó el tiempo que pasa de condición pre-diabetes a diabetes tipo 2. 160 semanas
SCALE 2 Diabetes	56 semanas Tratamiento inicial: dieta y ejercicio exclusivamente o un fármaco antidiabético (metformina, sulfonilurea o glitazona) en monoterapia o bien ambas condiciones a la vez (estilo de vida + terapia farmacológica). Pacientes con obesidad y sobrepeso + DM2 no controlada.
SCALE 3 Apnea obstructiva del sueño	32 semanas Pacientes con obesidad y apnea obstructiva del sueño. Evaluó la pérdida de peso y gravedad de apnea del sueño.
SCALE 4 Mantenimiento	56 semanas Pacientes con obesidad y sobrepeso + hipertensión/dislipemia tras haber perdido $\geq 5\%$ de peso corporal por dieta baja en calorías. Evaluó mantenimiento y pérdida de peso.

Extraído de: AEMPS - CIMA. Ficha técnica Saxenda [Internet]. 2023 oct [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=115992002>

Anexo 3. Principales resultados de los ensayos STEP de Semaglutida (24,33,34).

STEP 1 Estudio más grande Pérdida de peso	Tratamiento durante 68 semanas + 7 de seguimiento Participantes con obesidad o sobrepeso con al menos 1 comorbilidad, sin DM2. Recibieron Semaglutida como complemento a la intervención sobre el estilo de vida : asesoramiento mensual sobre una dieta baja en calorías y una recomendación de 150 minutos/semana de actividad física . % de pérdida de peso corporal desde el inicio hasta pasadas las 68 semanas: Grupo semaglutida 2.4mg: 14.9% vs Grupo placebo: 2.4%		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="405 577 911 1104"> % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥5% Grupo Semaglutida 2.4mg: 86.4% Grupo placebo: 31.5% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥10% Grupo Semaglutida 2.4mg: 69,1% Grupo placebo: 12% </td><td data-bbox="911 577 1402 1104"> % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥15% Grupo Semaglutida 2.4mg: 50,5% Grupo placebo: 4.9% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥20% Grupo Semaglutida 2.4mg: 32% Grupo placebo: 1.7% </td></tr> </table>	% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥5% Grupo Semaglutida 2.4mg: 86.4% Grupo placebo: 31.5% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥10% Grupo Semaglutida 2.4mg: 69,1% Grupo placebo: 12%	% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥15% Grupo Semaglutida 2.4mg: 50,5% Grupo placebo: 4.9% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥20% Grupo Semaglutida 2.4mg: 32% Grupo placebo: 1.7%
% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥5% Grupo Semaglutida 2.4mg: 86.4% Grupo placebo: 31.5% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥10% Grupo Semaglutida 2.4mg: 69,1% Grupo placebo: 12%	% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥15% Grupo Semaglutida 2.4mg: 50,5% Grupo placebo: 4.9% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥20% Grupo Semaglutida 2.4mg: 32% Grupo placebo: 1.7%		
	Se asoció con mayores mejoras en comparación con el placebo en los factores de riesgo cardiometabólico:		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="405 1193 911 1339"> ↓ circunferencia de la cintura ↓ presión arterial </td><td data-bbox="911 1193 1402 1339"> ↓ niveles de lípidos. ↓ niveles de hemoglobina glucosilada </td></tr> </table>	↓ circunferencia de la cintura ↓ presión arterial	↓ niveles de lípidos. ↓ niveles de hemoglobina glucosilada
↓ circunferencia de la cintura ↓ presión arterial	↓ niveles de lípidos. ↓ niveles de hemoglobina glucosilada		
	+ Fase de extensión de 45 semanas adicionales. ↑ de peso en ambos grupos Pérdida neta de peso: 5.6% con semaglutida 2.4 mg vs 0.1% con placebo durante el periodo completo de 120 semanas.		
STEP 2 Pérdida de peso en diabetes tipo 2	Tratamiento durante 68 semanas Pacientes con DM2 y criterios: • IMC ≥27 kg/m² • Diagnóstico de DM2 al menos 180 días antes de la selección • Niveles de hemoglobina glucosilada del 7% al 10% • Estar en tratamiento solo con dieta y ejercicio o tratados con hasta tres medicamentos orales para bajar la glucosa durante al menos 90 días antes de la selección. Reducción del peso corporal desde el inicio hasta la semana 68: Grupo Semaglutida 2.4mg: 9.6%		

...STEP 2 Pérdida de peso en diabetes tipo 2	Grupo Semaglutida 1.0mg: 7.0% Grupo placebo: 3.4% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 5\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 69% Grupo Semaglutida 1 mg: 57% Grupo placebo: 12%- 29% En general, los grupos tratados con Semaglutida 2.4mg y 1.0mg tuvieron más del doble de probabilidad de perder al menos el 10%, 15% y 20% del peso corporal que el grupo placebo.
STEP 3 Pérdida de peso en combinación con terapia conductual intensiva	Tratamiento durante 68 semanas + 7 semanas de seguimiento Participantes con obesidad o sobrepeso con al menos 1 comorbilidad, sin DM2. Terapia Conductual Intensiva: 30 visitas individuales con un dietista (dieta inicial baja en calorías durante 8 semanas, de reemplazo parcial + 60 semanas de dieta hipocalórica) + actividad física (aumentando gradualmente de 100 minutos/semana a 200 minutos/semana). % de pérdida de peso corporal desde el inicio hasta pasadas las 68 semanas: Grupo semglutida 2.4mg: 16,0% vs Grupo placebo: 5,7% Terapia Conductual Intensiva: Contribución modesta en pérdida de peso adicional más allá de la lograda con semaglutida y una intervención en el estilo de vida menos intensiva (STEP-1 con Semaglutida 14.9% vs STEP-3 con semglutida + Terapia conductual intensiva 16%).
STEP 4 Continuar o retirar Semaglutida en el mantenimiento de la pérdida de peso	Tratamiento durante 68 semanas + 7 de seguimiento Fase inicial 20 semanas Desde semana 0 se asesora mensualmente en estilo de vida, aconseja dieta baja en calorías y aumento de actividad física (autorregistro). Fase aleatorizada 48 semanas Durante el primer periodo del estudio todos son tratados con semaglutida, comenzando con 0,25mg/semanales y aumentando cada 4 semanas la dosis hasta alcanzar en la semana 16 la dosis de mantenimiento de 2.4mg/semana hasta la semana 20. A partir de aquí, se aleatoriza los grupos 2 a 1 con doble ciego durante 48 semanas (35). 7 semanas de seguimiento Participantes con obesidad o sobrepeso con al menos 1 comorbilidad, sin DM2. Recibieron Semaglutida como complemento a la intervención sobre el estilo de vida: asesoramiento mensual sobre una dieta baja en calorías y una recomendación de 150 minutos/semana de actividad física. Resultados:

...STEP 4 Continuar o retirar Semaglutida en el mantenimiento de la pérdida de peso	Pérdida de peso promedio continuado desde la semana 20 hasta la 68 en el grupo de semaglutida de 7,9%, vs ↑ de peso del 6,9% en el grupo de placebo. La semana 0 hasta la 68 en el grupo Semaglutida 17,4% vs 5% en el grupo placebo Punto de estabilización en pérdida de peso: entre las semanas 60 y 68. Sin embargo, los participantes que cambiaron a placebo en la semana 20 gradualmente recuperaron peso (35).						
STEP 5 Mantenimiento del peso durante 2 años	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="411 506 911 987"> Tratamiento durante 104 semanas + 7 se seguimiento Participantes con obesidad o sobrepeso con al menos 1 comorbilidad, sin DM2. Recibieron Semaglutida como complemento a la intervención sobre el estilo de vida: asesoramiento mensual sobre una dieta baja en calorías y una recomendación de 150 minutos/semana de actividad física. % de pérdida de peso corporal desde el inicio hasta pasadas las 104 semanas: Grupo Semaglutida: 15,2% Grupo placebo: 2,6% ↓ sustancial de peso inicial De la semana 52-104 Mantenimiento de peso vs placebo. </td></tr> <tr> <td data-bbox="411 987 911 1496"> % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥5% Grupo Semaglutida 2.4mg: 77.1% Grupo placebo: 34.4% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥10% Grupo Semaglutida 2.4mg: 62% Grupo placebo: 13% </td><td data-bbox="911 987 1396 1496"> % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥15% Grupo Semaglutida 2.4mg: 52% Grupo placebo: 7% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥20% Grupo Semaglutida 2.4mg: 36.1% Grupo placebo: 2.3% </td></tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="411 1496 1396 1666"> Semaglutida mejoró los factores de riesgo cardiometabólico vs placebo Perfil favorable de riesgo-beneficio de semaglutida 2.4 mg para el manejo a largo plazo del peso. </td></tr> </table>	Tratamiento durante 104 semanas + 7 se seguimiento Participantes con obesidad o sobrepeso con al menos 1 comorbilidad, sin DM2. Recibieron Semaglutida como complemento a la intervención sobre el estilo de vida: asesoramiento mensual sobre una dieta baja en calorías y una recomendación de 150 minutos/semana de actividad física. % de pérdida de peso corporal desde el inicio hasta pasadas las 104 semanas: Grupo Semaglutida: 15,2% Grupo placebo: 2,6% ↓ sustancial de peso inicial De la semana 52-104 Mantenimiento de peso vs placebo.		% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥5% Grupo Semaglutida 2.4mg: 77.1% Grupo placebo: 34.4% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥10% Grupo Semaglutida 2.4mg: 62% Grupo placebo: 13%	% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥15% Grupo Semaglutida 2.4mg: 52% Grupo placebo: 7% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥20% Grupo Semaglutida 2.4mg: 36.1% Grupo placebo: 2.3%	Semaglutida mejoró los factores de riesgo cardiometabólico vs placebo Perfil favorable de riesgo-beneficio de semaglutida 2.4 mg para el manejo a largo plazo del peso.	
Tratamiento durante 104 semanas + 7 se seguimiento Participantes con obesidad o sobrepeso con al menos 1 comorbilidad, sin DM2. Recibieron Semaglutida como complemento a la intervención sobre el estilo de vida: asesoramiento mensual sobre una dieta baja en calorías y una recomendación de 150 minutos/semana de actividad física. % de pérdida de peso corporal desde el inicio hasta pasadas las 104 semanas: Grupo Semaglutida: 15,2% Grupo placebo: 2,6% ↓ sustancial de peso inicial De la semana 52-104 Mantenimiento de peso vs placebo.							
% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥5% Grupo Semaglutida 2.4mg: 77.1% Grupo placebo: 34.4% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥10% Grupo Semaglutida 2.4mg: 62% Grupo placebo: 13%	% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥15% Grupo Semaglutida 2.4mg: 52% Grupo placebo: 7% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de ≥20% Grupo Semaglutida 2.4mg: 36.1% Grupo placebo: 2.3%						
Semaglutida mejoró los factores de riesgo cardiometabólico vs placebo Perfil favorable de riesgo-beneficio de semaglutida 2.4 mg para el manejo a largo plazo del peso.							
STEP 6 Semaglutida vs placebo para manejo de peso en participantes asiáticos.	Tratamiento durante 68 semanas Adultos en el este de Asia (Japón y Corea del Sur) con IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ y una o más comorbilidades relacionadas con el peso o IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$ y 2 o más comorbilidades. Se usaron otras 2 cantidades distintas de Semaglutida: 2.4mg y 1.7mg. Evaluó el efecto de semaglutida versus placebo para el manejo del peso en personas con obesidad, con o sin diabetes tipo 2. % de pérdida de peso corporal desde el inicio hasta pasadas semana 68:						

...STEP 6 Semaglutida vs placebo para manejo de peso en participantes asiáticos.	Grupo Semaglutida: 13,2% Grupo Semaglutida 1.7mg: 9,6% Grupo placebo: 2,1% Como en anteriores ensayos, una proporción mayor de participantes logró reducciones del peso basal de $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ y $\geq 15\%$ con semaglutida 2.4 mg en comparación con el placebo.		
STEP 7 En curso	Ensayo en curso en Brasil, China, Hong Kong y Corea del Sur.		
STEP 8 Comparación directa de semaglutida y liraglutida	Tratamiento 68 semanas Compara el efecto de Semaglutida 2.4mg semanal o placebo vs liraglutida 3.0mg diaria o placebo. % de pérdida de peso corporal desde el inicio hasta pasadas las 68 semanas: Grupo Semaglutida 2.4mg : 15,8% Grupo placebo: 1,9% Grupo liraglutida 3.0mg: 6,4% La Semaglutida 2.4mg presenta una clara superioridad en los resultados de pérdida de peso frente a Liraglutida 3.0mg y placebo.		
	<table> <tr> <td> % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 5\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 87.7% Grupo liraglutida 3.0mg: 58.1% Grupo placebo: 29.5% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 10\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 70.9% Grupo liraglutida 3.0mg: 25.6 Grupo placebo: 15.4% </td><td> % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 15\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 55.6% Grupo liraglutida 3.0mg: 12% Grupo placebo: 6,4% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 20\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 38.5% Grupo liraglutida 3.0mg: 12% Grupo placebo: 2.6% </td></tr> </table>	% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 5\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 87.7% Grupo liraglutida 3.0mg: 58.1% Grupo placebo: 29.5% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 10\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 70.9% Grupo liraglutida 3.0mg: 25.6 Grupo placebo: 15.4%	% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 15\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 55.6% Grupo liraglutida 3.0mg: 12% Grupo placebo: 6,4% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 20\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 38.5% Grupo liraglutida 3.0mg: 12% Grupo placebo: 2.6%
% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 5\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 87.7% Grupo liraglutida 3.0mg: 58.1% Grupo placebo: 29.5% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 10\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 70.9% Grupo liraglutida 3.0mg: 25.6 Grupo placebo: 15.4%	% de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 15\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 55.6% Grupo liraglutida 3.0mg: 12% Grupo placebo: 6,4% % de participantes que alcanzaron una pérdida de peso de $\geq 20\%$ Grupo Semaglutida 2.4mg: 38.5% Grupo liraglutida 3.0mg: 12% Grupo placebo: 2.6%		
STEP 9 En curso	Efecto del manejo del peso en la osteoartritis de rodilla.		
STEP 10 En curso	En estudio: reversión de prediabetes a normoglucemia.		

Extraído de: Ensayos del programa STEP (24,33,34).

Anexo 4. Resumen de los estudios SURMOUNT de Tirzepatida.

SURMOUNT-1 5mg, 10mg, 15mg a dosis fija	Tratamiento durante 72 semanas Grupo tratamiento tirzepatida vs grupo placebo Pérdida de peso promedio desde el inicio: Tirzepatida 5mg: ≥ 15% Tirzepatida 10mg: 19,5% Tirzepatida 15 mg: 20,9% Placebo: 3,1%	% de participantes en grupo tratado con tirzepatida que consiguieron reducir el peso promedio: ≥ 5%: 90% de participantes ≥ 10%: 89% de participantes ≥ 15%: 15% de participantes % de participantes en grupo placebo: ≥ 5%: 35% de participantes		
SURMOUNT-2 10mg y 15mg a dosis fija	Tratamiento 72 semanas Pacientes con DM2 Evalúa las dosis más altas de tirzepatida de 10 mg y 15 mg en pacientes que también tienen DM2 ↓ de peso clínicamente relevante, menos magnitud que en población sin DM2. % de participantes que consiguieron reducción de peso promedio: <table><tr><td>Con 10 mg/semana: ≥ 5%: 79% de participantes ≥ 10%: 61% de participantes</td><td>Con 15mg/semana ≥ 5%: 11,6% de participantes ≥ 10%: 83% de participantes</td></tr></table> El efecto máximo se alcanza en semana 60-72 con 10mg y con 15mg (10).		Con 10 mg/semana: ≥ 5%: 79% de participantes ≥ 10%: 61% de participantes	Con 15mg/semana ≥ 5%: 11,6% de participantes ≥ 10%: 83% de participantes
Con 10 mg/semana: ≥ 5%: 79% de participantes ≥ 10%: 61% de participantes	Con 15mg/semana ≥ 5%: 11,6% de participantes ≥ 10%: 83% de participantes			
SURMOUNT-3 Tirzepatida para mejorar o mantener el peso	Tratamiento 72 semanas Evalúa si la tirzepatida puede mejorar o mantener la pérdida de peso lograda mediante una intervención intensiva en el estilo de vida, su objetivo es el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio y reducción de peso del 5% o más. Fase inicial: Se asigno al azar adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad (sin diabetes), que lograron una pérdida de peso≥5% con intervención intensiva en estilo de vida con una duración de 12 semanas (150 min/semana de actividad física, intervención dietética y asesoramiento conductual). Fase de tratamiento: Los que logran una reducción ≥5% se asignan al azar al grupo de tratamiento y grupo placebo durante 72 semanas. En el grupo tratamiento tendrán la máxima dosis tolerada (10mg o 15mg)(37) El estimando del régimen de tratamiento evaluó los efectos independientemente de la adherencia al tratamiento en la población de intención de tratar(40).			

SURMOUNT-4 Tirzepatida a largo plazo En proceso.	Asignará a los participantes de SURMOUNT-3 que hayan recibido 36 semanas de tratamiento a dos grupos. Uno de ellos continuará durante 52 semanas continuará con tirzepatida y otro grupo tendrá placebo. Tras 88 semanas, se evalúa si han perdido, mantenido o recuperado la pérdida de peso. Aún sin resultados.
---	---

Extraído de: le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. Obesity [Internet]. 7 de enero de 2023 [citado 5 de enero de 2024];31(1):96-110. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.23612>