



ORIGINAL

Tratamiento farmacológico de la obesidad. Situación actual y nuevos tratamientos



Julio Sagredo Pérez^{a,*} y Gonzalo Allo Miguel^b

^a Centro de Salud Lucero, Madrid, España

^b Endocrinología y Nutrición, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 31 de marzo de 2024; aceptado el 9 de julio de 2024

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Tratamiento
farmacológico;
Peso corporal

KEYWORDS

Obesity;
Pharmacological
treatment;
Body weight

Resumen La elevada incidencia de obesidad en nuestro medio, el carácter progresivo y recidivante de esta enfermedad hace necesario conocer y utilizar todas las posibilidades de prevención y tratamiento.

Cuando una persona sufre obesidad debemos ofertar un plan de tratamiento con objetivos concretos que incluirá alimentación saludable, actividad física y si fuera necesario tratamiento con fármacos o incluso quirúrgico.

En la actualidad para el tratamiento farmacológico, en España, disponemos de 3 medicamentos:

- Orlistat, con escasa eficacia y poco uso.
- Liraglutida y semaglutida, ambos basados en las incretinas y capaces de mejorar la obesidad, la diabetes y otras afecciones relacionadas con la obesidad. La elevada potencia y seguridad de estos medicamentos ha revolucionado el tratamiento farmacológico de la obesidad.

Próximamente se comercializarán nuevas moléculas que permitirán ampliar las posibilidades de tratamiento, también se revisarán en el presente artículo.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Pharmacological treatment of obesity. Current situation and new treatments

Abstract The high incidence of obesity in our environment, the progressive and recurrent nature of this disease makes it necessary to know and use all the possibilities of prevention and treatment.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsagredop@gmail.com (J. Sagredo Pérez).

When a person suffers from obesity we must offer a treatment plan with specific objectives that will include healthy eating, physical activity and, if necessary, treatment with medication or even surgery.

At present in Spain, there are 3 medications available:

- Orlistat, with low efficacy and little use.
- Liraglutide and semaglutide, both based on incretins and capable of improving obesity, diabetes and other obesity-related conditions. The high potency and safety of these drugs has revolutionized the pharmacological treatment of obesity.

New molecules will soon be marketed that will expand the treatment possibilities, which will also be reviewed in this article.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La obesidad es una enfermedad que se define como un exceso de grasa corporal que afecta a la salud, con importantes complicaciones asociadas a esta enfermedad.

Para clasificar la obesidad se utiliza el índice de masa corporal (IMC, kg/m^2), que se basa en el peso, aunque es un criterio con limitaciones es el que se usa habitualmente para el diagnóstico y el seguimiento de las personas con obesidad, así como para los estudios sobre la prevalencia y el tratamiento de esta enfermedad¹.

La prevalencia de obesidad en adultos en España es muy alta, esta situación y las previsiones para el futuro hacen necesario iniciar acciones en todos los ámbitos sociosanitarios. La prevención de la obesidad es la intervención más importante para cambiar esta tendencia, pero para las personas con obesidad el tratamiento puede mejorar su perspectiva de vida.

El descenso de peso no debe ser el único resultado a valorar tras someterse a un tratamiento para la obesidad, sin embargo, en términos generales una pérdida moderada de peso corporal (5-10%) se asocia con una notable mejoría en las comorbilidades asociadas a la obesidad, así como en la prevención del desarrollo de las mismas².

El modelo para conseguir la pérdida de peso debe ser el tratamiento integral de la obesidad; basado en actuar sobre los hábitos alimentarios y la actividad física, asociando fármacos cuando sea preciso e, incluso, la cirugía bariátrica.

La alimentación saludable y la actividad física son fundamentales; pero, por sí solos, no suelen ser suficientes para lograr una pérdida de peso adecuada y mantenida en el tiempo. La reducción del peso esperable mejorando la alimentación y el ejercicio es solo del 3 al 5%, y con frecuencia no se mantiene a largo plazo³.

Cuando el $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ o si el IMC se encuentra entre 35 y $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ y existen comorbilidades graves asociadas, fundamentalmente en personas de entre 18 y 60 años, debe valorarse la indicación de la cirugía bariátrica por su rápida y significativa pérdida de peso. Según las técnicas quirúrgicas utilizadas la pérdida de peso es variable: con el *bypass*

gástrico en Y de Roux el porcentaje del peso inicial perdido es del 31,5%, en el caso de la banda gástrica ajustable laparoscópica la pérdida de peso fue del 15,9%⁴.

Para aquellas personas que no responden a las modificaciones en el estilo de vida, y que no son candidatos o no desean someterse a una cirugía bariátrica, existe una opción terapéutica: los fármacos autorizados para el tratamiento de la obesidad (fig. 1).

Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico para la obesidad cuando la alimentación saludable y la actividad física por sí solas han sido ineficaces o sin un beneficio sostenido en el objetivo de disminuir el peso y optimizar la salud. El tratamiento farmacológico está indicado en aquellos pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) o con sobrepeso grado II ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg}/\text{m}^2$) si existen comorbilidades mayores asociadas.

Existen 4 medicamentos autorizados para el control de la obesidad en España, son:

- Orlistat 120 mg vía oral/2 veces al día. Autorizado y comercializado
- Liraglutida 3,0 mg vía subcutánea/una vez al día. Autorizado y comercializado.
- Semaglutida 2,4 mg vía subcutánea/una vez a la semana. Autorizado y comercializado.
- Naltrexona/bupropión 16/180 mg vía oral/2 veces al día. Autorizado y retirado de la comercialización en España en 2022.

En la actualidad ninguna de las opciones terapéuticas para la obesidad, se encuentran financiadas por parte del Sistema Nacional de Salud en España.

Consideraciones en el uso de la farmacoterapia para el manejo de la obesidad

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico para la obesidad, deben establecerse los objetivos del tratamiento, valorando las preferencias del paciente y con una expectativa razonable acerca de la eficacia de este. Es importante

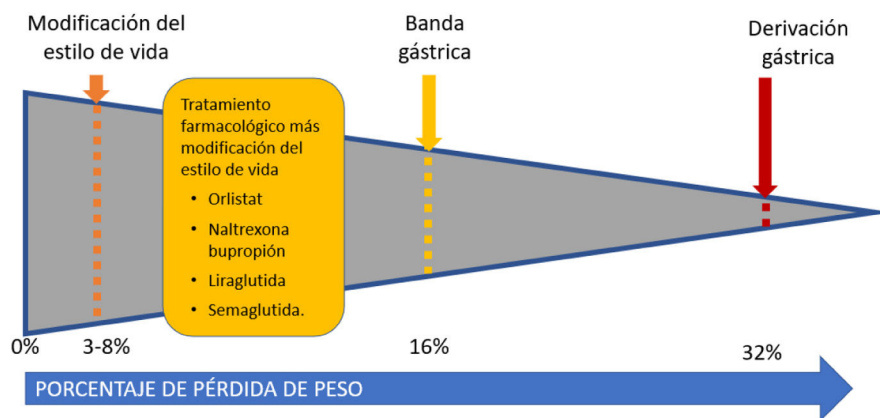


Figura 1 Distintos tratamientos para la obesidad.

considerar los aspectos culturales relacionados con la forma del cuerpo y lo que la persona considera aceptable o deseable en cada caso.

La pérdida de peso es el parámetro que se emplea como criterio principal para la valoración de la eficacia de los distintos fármacos, pero numerosas comorbilidades relacionadas con la obesidad pueden mejorar gracias al tratamiento farmacológico, como son: la prediabetes, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la enfermedad del hígado graso no alcohólico, dislipidemia, hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, artrosis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, depresión, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular aterosclerótica.

Tras iniciar el tratamiento farmacológico y una vez alcanzada la dosis recomendada o la dosis máxima tolerada, se debe evaluar la respuesta a tratamiento pasados 3 o 4 meses. Se valorará si la pérdida de peso se corresponde con los objetivos iniciales, los beneficios en otros parámetros metabólicos, los beneficios en enfermedades concomitantes y también la mejoría en la calidad de vida.

Si, finalmente, se considera que la respuesta es insuficiente debe revisarse la adherencia al tratamiento y consensuar la posibilidad de cambiar el tratamiento farmacológico.

En otros casos el tratamiento con fármacos puede ser clave para el mantenimiento de la pérdida de peso lograda con un tratamiento quirúrgico o una dieta muy baja en calorías.

Por último, es necesario recordar y compartir con el paciente, que los medicamentos para la obesidad son parte de una estrategia de tratamiento a largo plazo, que se deben mantener los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) y que puede producirse una recuperación de peso (normalmente inferior al peso previo al inicio del fármaco) tras la interrupción del tratamiento⁵.

La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), junto con un comité de expertos en el manejo de la obesidad de varias sociedades científicas del ámbito español, ha publicado recientemente la Guía GIRO para el manejo integral y multidisciplinar de la obesidad en las personas adultas. En este documento se propone un algoritmo

para la toma de decisiones en el tratamiento de la obesidad, aclarando la posición que debe ocupar el tratamiento farmacológico⁶.

Medicamentos para el control de peso en las personas con obesidad o sobrepeso y comorbilidades asociadas

Medicamentos autorizados en España y disponibles para su uso en práctica clínica

Orlistat 120 y 60 mg

Orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática que actúa en el intestino y produce una disminución de la descomposición de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos libres, que son absorbidos en el tubo digestivo. Como resultado, aproximadamente el 30% de la grasa ingerida se elimina con las heces, favoreciendo un déficit calórico.

Orlistat, 120 mg vía oral/3 veces al día (tomado antes, durante o hasta una hora después de las comidas). Está indicado junto con una dieta hipocalórica para el tratamiento de personas con un IMC mayor o igual a 30 kg/m², o pacientes con sobrepeso grado II (IMC ≥ 27) y comorbilidades (p. ej., hipertensión, DM2, dislipidemia...).

Si una comida no se toma o no contiene grasa, debe omitirse la dosis de orlistat. El tratamiento con orlistat debe interrumpirse después de 12 semanas si los pacientes no han perdido al menos el 5% del peso corporal al inicio del tratamiento.

Los datos de eficacia disponibles para orlistat 120 mg/3 veces al día nos dicen que los pacientes lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ fue del 54% en comparación con el 33% con el placebo y $\geq 10\%$ el 26% respecto al 14% con placebo (diferencias del 21 y 12%). La pérdida media de peso fue del 2,9%⁷.

En España está autorizada y comercializada la formulación de 60 mg de orlistat, y puede adquirirse sin necesidad de prescripción médica. Está indicada para la pérdida de peso en adultos con sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²), en combinación con una dieta hipocalórica y baja en grasa. La pérdida de peso con orlistat 60 mg, vía oral y 3 veces al día, es del 4,6% respecto a un 2,2% del placebo⁸.

En un ensayo clínico de 20 semanas, seguido de una extensión a 1 año, se comparó el empleo de orlistat (120 mg/3 veces al día) o placebo con el de dosis crecientes de liraglutida diaria (1,2, 1,8, 2,4 o 3,0 mg). Después de un año, la pérdida de peso corporal total fue significativamente mayor con liraglutida que con orlistat. A los 2 años, la pérdida de peso corporal total se mantenía significativamente mayor en el grupo de liraglutida (5,3 kg) en comparación con el grupo de orlistat (2,3 kg)⁷.

Los efectos secundarios del tratamiento con orlistat son fundamentalmente gastrointestinales: heces blandas, gases, urgencia fecal y aumento de la defecación. El tratamiento con orlistat puede interferir con la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), por lo que está contraindicado en pacientes con síndrome de malabsorción o colestasis. También se han notificado casos de nefropatía por oxalato en pacientes con enfermedad renal crónica.

La modesta pérdida de peso, así como sus frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, limitan su uso como terapia para la obesidad.

Liraglutida 3,0 mg SC/diario

Liraglutida es un fármaco que pertenece a la familia de las incretinas.

Las incretinas son hormonas secretadas por el intestino como respuesta a la ingesta de alimentos.

La vía del péptido similar al glucagón 1 tiene capacidad para disminuir el peso, la glucemia y los eventos cardiovasculares.

La liraglutida es un análogo del péptido 1 similar al glucagón humano (GLP-1) que se administra diariamente por vía subcutánea y es utilizada en el tratamiento de la DM2 con dosis de 1,2 o 1,8 mg al día, fundamentalmente por el efecto de aumento de la liberación de insulina y la reducción de la de glucagón, cuando se produce una elevación de la glucemia.

Los receptores de los GLP-1 se encuentran distribuidos por todo el organismo, por lo que dicha medicación ofrece otros beneficios además de los descritos en el ámbito pancreático. Así, en el aparato digestivo enlentece el vaciado gástrico y en el sistema nervioso central actúa como un regulador fisiológico del apetito, aumentando la sensación de saciedad, con lo que se reduce la ingesta y se favorece la pérdida de peso⁹.

La liraglutida en dosis subcutánea de 3 mg/al día está autorizada y comercializada complemento a una dieta baja en calorías y aumento de la actividad física, para el tratamiento de la obesidad. La dosis para iniciar el tratamiento con liraglutida es de 0,6 mg/al día, con un aumento de la dosis de 0,6 mg/cada semana hasta alcanzar el objetivo de 3,0 mg o la dosis máxima tolerada.

La asociación de liraglutida 3,0 mg junto con dieta y ejercicio logró una pérdida de peso del 8,0% al año, en comparación con el 2,6% con placebo. El 63,2% de los pacientes tratados con liraglutida perdieron $\geq 5\%$ del peso al año, en comparación con el 27,1% en el grupo de placebo. El porcentaje de pacientes que perdieron más del 10% de su peso fue del 33,1% con liraglutida 3,0 y del 10,6% con placebo¹⁰.

El efecto secundario más común son las náuseas que pueden relacionarse con un retraso transitorio en el vaciamiento

gástrico (normalmente suelen desaparecer a las 4-6 semanas). Menos frecuentes son: diarrea o estreñimiento, acidez o vómitos. Para mejorar las complicaciones gastrointestinales se puede reducir la cantidad de alimento en cada ingesta, reducir el consumo de productos grasos y realizar los incrementos de dosis más lentamente.

Se ha observado una mayor incidencia de colelitiasis y colecistitis que pudiera estar relacionada con la pérdida de peso. Existe un pequeño aumento en el riesgo de pancreatitis y de enfermedad tiroidea¹¹.

No existe riesgo de hipoglucemias, salvo en caso de pacientes con DM2, cuando se asocia liraglutida con sulfonilureas o insulina¹².

Semaglutida 2,4 mg SC/semanal

La semaglutida es un análogo del GLP-1 humano que se administra por vía subcutánea una vez a la semana. La dosis de 2,4 mg está autorizada en España como complemento a una dieta baja en calorías y al aumento de la actividad física para la pérdida y mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas.

Este principio activo es utilizado para tratar la DM2 a dosis de 1 o 2 mg en inyección subcutánea semanal y también como tratamiento oral en comprimidos de 14 mg para tomar una vez al día.

Semaglutida 2,4 mg actúa sobre los receptores de los GLP1 situados en múltiples lugares del organismo; con efectos sobre el páncreas, en el sistema nervioso central: regulando el apetito y la ingesta y en el aparato digestivo enlenteciendo el vaciado gástrico. De esta forma se favorece la pérdida de peso. Además, semaglutida mejora los parámetros metabólicos y otras comorbilidades en personas con obesidad: recientemente ha demostrado que las personas con obesidad y enfermedad cardiovascular se reduce la incidencia de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal¹³.

El tratamiento se inicia con 0,25 mg por semana, aumentando la dosis cada 4 semanas a 0,5, 1, 1,7 mg, y finalmente, la dosis máxima de 2,4 mg por semana.

En adultos sin diabetes, semaglutida 2,4 mg, junto con modificaciones en la alimentación y en el ejercicio, consigue una pérdida de peso de 14,9%, en comparación con el 2,4% con placebo. Pérdidas $\geq 5\%$ del peso corporal se consiguen en el 86,4% de los pacientes con semaglutida vs. 31,5% con placebo. El 69,1% de los pacientes pierde $\geq 10\%$ del peso corporal con semaglutida y el 12% de los pacientes con placebo¹⁴.

El ensayo STEP 8 comparó la semaglutida (dosis de 2,4 mg/semanales) con liraglutida (3 mg/diarios) junto con cambios en el estilo de vida en personas con obesidad (IMC medio de 37,5). Tras 68 semanas la pérdida de peso fue superior con semaglutida: -15,8 vs. -6,4% con liraglutida¹⁵.

Los efectos secundarios más comunes de la semaglutida son gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento... en la mayoría de los casos leves o moderados y de corta duración y son causa para suspender el tratamiento en el 4,3% de los pacientes. El tratamiento con semaglutida se asocia con un riesgo del 1,2% mayor de cálculos biliares y un mínimo incremento del riesgo de pancreatitis en comparación con el placebo¹⁶ (tabla 1).

Tabla 1 Características de los fármacos autorizados para el tratamiento de la obesidad

Fármacos autorizados para el tratamiento de la obesidad				
Nombre	Orlistat 120 mg	Liraglutida 3,0 mg	Semaglutida. 2,4 mg	Tirzepatida
Presentación	120 mg por cápsula	6 mg/ml solución inyectable	0,25, 0,5, 1, 1,7 y 2,4 mg solución inyectable	5, 10 y 15 mg, solución inyectable
Posología.	Una cápsula/3 veces al día	3 mg/una vez al día	2,4 mg semanal	Una inyección semanal
Porcentaje de reducción del peso	2,9%	5,4%	12,5%	19% con la dosis de 10 mg y 21% con la de 15 mg
Pacientes que pierden el 5% del peso	21%	36,1%	55,4%	96% con la dosis de 10 mg y 96% con la de 15 mg

Medicamentos autorizados en España, todavía no disponibles para la prescripción (pendientes de comercialización)

La incidencia de la obesidad sigue aumentando en el ámbito mundial y se espera que en las próximas décadas el incremento sea todavía mayor. Debido a ello, se están desarrollando nuevas moléculas que favorecen la pérdida de peso, casi todas ellas vinculadas con la vía incretínica. Como referíamos anteriormente, el tratamiento actual de la obesidad se basa fundamentalmente en el empleo de agonistas GLP1. Sin embargo, otras hormonas incretínicas también actúan a nivel central, reduciendo el apetito y, por lo tanto, en combinación con el agonismo de GLP-1, potencian su efecto anorexígeno central. Así mismo, asocian otros beneficios metabólicos complementarios, como puede ser el aumento de la lipólisis asociado con el agonismo del polipéptido inhibidor gástrico (GIP). De esta manera, los agonistas incretínicos dobles (como tirzepatida) y triples (como retatrutida) parecen ser la principal estrategia terapéutica para el tratamiento de la obesidad en el futuro.

Tirzepatida

Tirzepatida es un agonista incretínico dual (de GLP-1 y GIP). En noviembre de 2023 la FDA, y en diciembre del mismo año la EMA, aprobaron el uso de la tirzepatida para el control crónico del peso en adultos con obesidad o con sobrepeso grado 2 con al menos una afección relacionada con el peso (como hipertensión arterial, DM2 o colesterol elevado), además de una dieta baja en calorías y mayor actividad física¹⁷.

En cuanto a los ensayos realizados con tirzepatida en pacientes con obesidad (dentro del programa de desarrollo SURMOUNT), en el estudio SURMOUNT 1 se compararon diferentes dosis de tirzepatida (5, 10 y 15 mg/semana) con placebo en sujetos con obesidad y sin DM2. Tras 72 semanas, la pérdida de peso media resultó ser significativamente mayor con las diferentes dosis de tirzepatida: 15, 19 y 21%, respectivamente, en comparación con el 3% en el grupo placebo¹⁷. En el ensayo SURMOUNT 2, que incluía sujetos con obesidad y DM2, el 83% de los que empleaban la dosis de 15 mg de tirzepatida lograron una reducción media de peso superior o igual al 5% (vs. 32% en el grupo placebo) y un 31% de los que recibieron la mencionada dosis de tirzepatida lograron una pérdida de peso media superior al 20%¹⁸.

En el estudio SURMOUNT 3, se incluyeron sujetos que hubieran logrado una reducción de peso $\geq 5,0\%$ tras una intervención intensiva del estilo de vida durante 12 semanas. Posteriormente, se procedió a la aleatorización de manera que los sujetos podían emplear la dosis máxima tolerada de tirzepatida (10 o 15 mg) o placebo/durante 72 semanas. Tras finalizar dicho periodo, los participantes en tratamiento con tirzepatida lograron una reducción media de peso añadida del 18,4%, en tanto que los del grupo placebo experimentaron un aumento de peso medio del 2,5%¹⁹. Finalmente, en el estudio SURMOUNT 4, todos los participantes emplearon 10 o 15 mg de tirzepatida durante 36 semanas. Tras este periodo se procedió a la aleatorización, de manera que los participantes podían mantener el tratamiento con tirzepatida o pasar a placebo durante 52 semanas. Tras 36 semanas, la pérdida de peso media resultó de 21%. A la finalización del estudio, los sujetos que mantuvieron tirzepatida lograron una pérdida de peso media adicional del 5,5%. Por el contrario, el grupo de participantes que recibieron placebo, presentaron una recuperación sustancial del peso (incremento medio de peso del 14%)²⁰.

En cuanto a las complicaciones asociadas con el uso de tirzepatida, los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales leves y moderadas (especialmente náuseas y vómitos, diarrea y estreñimiento). Los síntomas ocurren típicamente con el escalado de las dosis y suelen remitir tras varias semanas de uso. La sintomatología puede mitigarse mediante cambios en los patrones de alimentación (comidas pequeñas y frecuentes) y/o con un escalado más lento de las dosis de tirzepatida. Respecto de la interrupción del tratamiento, en el estudio SURMOUNT 1, los efectos adversos supusieron la finalización del tratamiento en el 4,3, 7,1 y 6,2% de los participantes que recibieron la tirzepatida con dosis de 5, 10 y 15 mg, respectivamente.

Medicamentos autorizados en España, no disponibles para la prescripción por haber sido retirados del mercado

Naltrexona/bupropion 8 mg/90 mg (autorizado y NO comercializado en España)

Esta combinación de medicamentos, aunque está autorizado para el tratamiento de la obesidad ha sido retirado

de la comercialización en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), debido al riesgo de efectos adversos graves y las numerosas contraindicaciones²¹.

La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides que es utilizado para el tratamiento de la dependencia del alcohol y los opioides. El bupropión es un antidepresivo que inhibe la recaptación de dopamina y norepinefrina. Ambos compuestos actúan en 2 áreas del cerebro que influyen en la conducta alimentaria, actuando sobre el control de la ingesta de alimentos y también en los estímulos relacionados con los alimentos²².

Como se ha señalado en la actualidad existen tratamientos más eficaces y seguros para el tratamiento de la obesidad.

Nuevos fármacos para el tratamiento de la obesidad

Respecto de *retatrutida* (se trata del primer triple agonista incretínico: GLP-1, GIP y glucagón), se acaba de completar su programa de desarrollo de fase 2. Los estudios incluían adultos con sobrepeso u obesidad y con o sin DM2. La efectividad del fármaco en cuanto a la pérdida de peso no tiene precedentes. En el estudio de personas sin diabetes, la dosis máxima de retatrutida logró una reducción del 24,2% del peso corporal tras 48 semanas de tratamiento. En el ensayo con personas con diabetes, después de 36 semanas de tratamiento, retatrutida (dosis semanal de 12 mg) logró una reducción del 16,9% del peso corporal²³.

Pese a que el futuro del tratamiento de la obesidad parece pasar por los agonistas duales y triples, los agonistas simples (además de liraglutida y semaglutida) también pueden tener un papel relevante. Así, *semaglutida oral* y *orforglipron* (un agonista oral del GLP-1 no peptídico) también se han asociado con reducción de peso. En un ensayo en fase 2 recientemente publicado, en pacientes con obesidad o sobrepeso y una comorbilidad mayor, se ha evidenciado que la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 10% del peso, fue mayor en el grupo de pacientes tratados con orforglipron que en el grupo de pacientes tratados con placebo (46-75 vs. 9%)²⁴.

Finalmente, y fuera del grupo de los agonistas incretínicos, existen varios fármacos que también podrían tener utilidad, como la *cagrilintida*, un análogo de la amilina que aumenta la sensación de saciedad a nivel central y disminuye el vaciamiento gástrico. Actualmente se está investigando la pérdida de peso corporal total en un ensayo de fase 3 en combinación con semaglutida en pacientes con obesidad y DM2²⁵.

Financiación

Los autores no han recibido financiación para realizar esta revisión.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses sobre lo que se expone en el presente artículo.

Bibliografía

1. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: A systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:573–85.
2. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of Obesity. *Lancet.* 2016;387:1947–56.
3. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: Diets are not the answer. *Am Psychol.* 2007;62:220–33.
4. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA.* 2013;310:2416–25, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280928>.
5. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:1194–9.
6. Lecube A, Azriel S, Barreiro E, Blay G. Guía Española GIRO: guía española del manejo integral y multidisciplinar de la obesidad en personas adultas. 2024.
7. Hvizdos KM, Markham A. Orlistat: A review of its use in the management of obesity. *Drugs.* 1999;58:743–60.
8. Ficha técnica de Orlistat 120mg [consultado 31 Oct 2023] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78962/78962.ft.pdf>
9. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Bjerre Knudsen L. Liraglutide: Short-lived effect on gastric emptying - long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:531–8.
10. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al., NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:843–54.
11. Ficha técnica de liraglutida 3,0mg [consultado 3 Oct 2023] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115992003/FT_115992003.html.pdf
12. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M., et al., SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373:11–22.
13. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389:2221–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>.
14. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989–1002, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
15. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil P, Rosenstock J, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327:138–50.
16. Ficha técnica semaglutida 2,4mg [consultado 3 Oct 2023] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211608010/FT_1211608010.html.pdf
17. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387:205–16.
18. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Le Roux CW, Sattar CN, Aizenberg D, et al., SURMOUNT-2. investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2

- diabetes (SURMOUNT-2): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:613–26, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X).
19. 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*. 2023;29:2909–18, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>. Erratum in: *Nat Med*. 2024;30:1784.
 20. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. SURMOUNT-4 Investigators Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331:38–48, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.24945>.
 21. Ficha técnica de Mysimba 8 mg/90 mg [consultado 31 Oct 2023] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114988001/FT_114988001.html
 22. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Gutta-auria M, Erickson J, et al., COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:595–605.
 23. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Gurbuz Y, Coskun S, et al. Retatrutide Phase 2 Obesity Trial. Investigators Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2. *Trials N Engl J Med*. 2023;389:514–26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>.
 24. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu RM, et al., GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389:877–88, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2302392>.
 25. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2023;402:720–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01163-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01163-7).