



# FÁRMACOS PARA LA OBESIDAD

## SUMARIO

### ► INTRODUCCIÓN

- Clasificación
- Impacto sobre la salud

### ► PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD: NECESIDAD DE UN ENFOQUE POBLACIONAL

### ► MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

### ► TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

- Principios generales del uso de fármacos para la obesidad
- Eficacia y seguridad: lugar en terapéutica
  - Orlistat
  - Naltrexona-bupropion
  - arGLP-1: liraglutida y semaglutida
  - Tirzepatida

### ► IDEAS CLAVE



## INTRODUCCIÓN

La OMS define la obesidad como una enfermedad crónica compleja multifactorial caracterizada por una adiposidad excesiva que representa un riesgo para la salud, en la mayor parte de los casos debida a entornos obesogénicos, factores psicosociales y genéticos. Alcanza dimensiones epidémicas a nivel mundial, afectando tanto a países con ingresos altos como medios y bajos, y sigue aumentando, con un fuerte impacto en la morbilidad y mortalidad. Se estima que en 2019 fue responsable de alrededor de 5 millones de muertes a nivel mundial por causa cardiovascular, diabetes, cáncer, enfermedades neurológicas, respiratorias y digestivas<sup>1</sup>.

La prevalencia de la obesidad en personas mayores de 18 años se sitúa alrededor del 16% en España y del 13,5% en Euskadi. En población entre 2 y 17 años los datos son también preocupantes, con una prevalencia del 10,3% en España y 11,1% en Euskadi, y sigue aumentando de forma continua<sup>2</sup>. De hecho, es la enfermedad crónica no transmisible y el trastorno nutricional y metabólico más frecuente en países desarrollados. Además, el aumento excesivo de peso durante los primeros años de vida está claramente asociado con una mayor probabilidad de padecer obesidad en la edad adulta<sup>3</sup> (ver [Estrategia de prevención de la obesidad infantil en Euskadi](#)). La prevención de la obesidad es crítica en la infancia y adolescencia, etapas en las que pequeños cambios pueden lograr mayor impacto en la morbimortalidad, ya que el sobrepeso tiende a aumentar con la edad<sup>4</sup>. La prevalencia de la obesidad es mayor en clases menos favorecidas socioeconómicamente, lo que, a su vez, fomenta la desigualdad social<sup>1</sup>.

Según las previsiones del «Atlas mundial de la obesidad 2023», la prevalencia de la obesidad en España en 2035 será del 37%, y la infantil se incrementará un 2,5% anualmente en el periodo 2020-2035<sup>5</sup>.

## CLASIFICACIÓN

Puesto que la obesidad se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad, la evaluación del riesgo de cada paciente incluye el índice de masa corporal (IMC), la presencia de obesidad abdominal, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y otras comorbilidades (apnea del sueño, hígado graso no alcohólico), lo que permite la identificación de personas candidatas a intervenciones para la pérdida de peso<sup>6</sup> (tabla 1).

En adultos, el sobrepeso y la obesidad se definen de forma cuantitativa a través de los valores del IMC (peso en kg/[altura en metros]<sup>2</sup>). No obstante, el IMC no es una medida directa de la adiposidad central, por lo que es conveniente combinarla con la medición del perímetro abdominal<sup>4</sup>, que es un predictor de riesgo independiente. La obesidad central se define por un perímetro abdominal  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres<sup>7</sup>.

Tabla 1. Clasificación de la obesidad y del riesgo asociado en la salud (adaptado de la referencia<sup>6</sup>)

| IMC (kg/m <sup>2</sup> )              | Otros factores de riesgo #                                              | Clasificación de riesgo e impacto en la salud |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 18,5-24,9<br>(peso saludable)         | Sin obesidad abdominal<br>Sin aumento de peso > 10 kg desde los 18 años | Poco o ningún riesgo                          |
| 25-29,9<br>(sobrepeso*)               | Sin factores de riesgo# (particularmente en personas mayores)           | Bajo riesgo                                   |
|                                       | Uno o más FRCV                                                          | Riesgo moderado                               |
| 30-34,9<br>(obesidad I)               |                                                                         |                                               |
| 35-39,9<br>(obesidad II)              | Especialmente en menores de 40 años                                     | Riesgo alto                                   |
| $\geq 40$<br>(obesidad III - mórbida) |                                                                         |                                               |

\*Sobrepeso. Tipo I: IMC 25-26,9 kg/m<sup>2</sup>. Tipo II: IMC 27-29,9 kg/m<sup>2</sup>

#Factores de riesgo a evaluar: obesidad abdominal, FRCV (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia), otras comorbilidades relacionadas con el peso: apnea del sueño, hígado graso no alcohólico

## IMPACTO EN LA SALUD

Los efectos perjudiciales de la obesidad incluyen el aumento de la mortalidad, efectos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el aumento de FRCV (hipertensión, hiperlipemia), de eventos cardiovasculares y de complicaciones musculo-esqueléticas<sup>4</sup>. Incrementa también el riesgo de cálculos biliares, esteatosis hepática, apnea del sueño, reflujo gastroesofágico, artrosis y cáncer<sup>8</sup>.

La obesidad se considera la causa de, al menos, 13 tipos distintos de cáncer (incluyendo cáncer de mama, colorrectal, renal, hepático, de ovario, mieloma múltiple o meningioma). Se prevé que la obesidad pueda desplazar en algunas regiones de Europa al tabaco como principal factor de riesgo de cáncer prevenible en las próximas décadas<sup>4</sup>.

Se debe considerar también el estigma social asociado a la obesidad y los efectos perjudiciales sobre la salud mental<sup>4</sup>.

Por otra parte, el abordaje del sobrepeso y la obesidad se asocia a múltiples beneficios sobre la salud a nivel de factores de riesgo (hipertensión, dislipemia), DM2 y reducción de eventos cardiovasculares. Otros beneficios incluyen mejoras en la incontinencia urinaria, apnea del sueño, depresión, calidad de vida, capacidad funcional y movilidad. La evidencia procedente de estudios observacionales sugiere también una reducción en la mortalidad<sup>6</sup>.

El objetivo de este boletín INFAC es revisar los fármacos para la obesidad en personas adultas: eficacia, seguridad, indicaciones, aspectos prácticos de los fármacos autorizados (comercializados o no) y establecer su lugar en terapéutica.

## PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD: NECESIDAD DE UN ENFOQUE POBLACIONAL

La obesidad se produce cuando hay un desequilibrio energético asociado al consumo de alimentos poco saludables con alto contenido en grasas y azúcares, junto con inactividad física. Hay múltiples factores que influyen en el desarrollo de la obesidad, como la predisposición genética, los estilos de vida y los determinantes sociales. Sin embargo, la alta prevalencia y la tendencia al alza se explican por la exposición continua a un contexto *obesogénico*<sup>1</sup>.

El entorno obesogénico facilita conductas sedentarias y alimentación no saludable. Abarca factores sociales, culturales, entornos digitales y ocupacionales, las prácticas de la industria alimentaria o las condiciones de infraestructuras urbanas, que influyen en la capacidad de los individuos para adoptar estilos de vida saludables<sup>4</sup>.

Muchos profesionales sanitarios y pacientes comparten la creencia de que la obesidad es el resultado de estilos de vida inapropiados, que están bajo el control voluntario de las personas afectadas. Esta idea puede estigmatizar a las personas con obesidad y crear reticencias a la hora de utilizar los distintos tipos de intervenciones disponibles<sup>9</sup>.

Por todo ello, la prevención de la obesidad requiere un enfoque social y poblacional, que vaya más allá de la responsabilidad individual, con la implementación de políticas públicas que mejoren el acceso a alimentos saludables asequibles y promuevan la actividad física. Algunos ejemplos incluyen los impuestos a las bebidas azucaradas, acciones regulatorias sobre la industria alimentaria, intervenciones sobre comedores escolares o cambios en la planificación urbana que promuevan la movilidad a pie o en bicicleta<sup>1,4</sup>.

La OMS propone un nuevo marco de referencia para la provisión de servicios de salud que abarque la prevención y manejo de la obesidad, que sea universal, accesible, asequible y sostenible, y que incluya el autocuidado, la intervención comunitaria, atención primaria y servicios especializados en obesidad. A nivel comunitario y de atención primaria, las actividades preventivas incluyen la intervención oportunista breve para prevenir el sobrepeso y la obesidad, el consejo en el autocuidado, los grupos de apoyo, ofrecer oportunidades para acceder a recursos de actividad física o reforzar la adherencia a estilos de vida saludables, entre otras<sup>1</sup>.

Todas las guías comparten la idea de que el abordaje del sobrepeso y la obesidad debe ser multidisciplinar, incluyendo la promoción de estilos de vida saludables y la modificación de conducta y, en algunos casos, farmacoterapia o cirugía bariátrica<sup>10</sup>.

## MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El objetivo del tratamiento de la obesidad es prevenir, tratar o revertir las complicaciones de la obesidad y mejorar la calidad de vida de las personas a través de la reducción de peso. El tratamiento inicial consiste en una intervención sobre estilos de vida que combine dieta saludable con restricción calórica, aumento de la

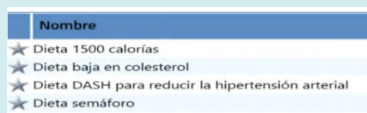
actividad física y modificación de la conducta. Con estas intervenciones se suele alcanzar una pérdida de peso del 5-7%, que se asocia a beneficios en salud, si bien a veces es difícil de mantener en el tiempo<sup>9,11</sup>.

La práctica de actividad física, si bien es menos eficaz que la restricción calórica en promover la pérdida de peso, es un predictor fuerte de mantenimiento de la misma. Además, atenúa la pérdida de masa muscular que conlleva la pérdida de peso. El componente conductual facilita la adherencia a dieta y ejercicio, así como el mantenimiento de los cambios a largo plazo<sup>6</sup>.

En las personas con prediabetes, la modificación de estilos de vida enfocada en la pérdida de peso reduce la progresión a diabetes, siendo más eficaz que fármacos como la metformina. En la diabetes, la pérdida de peso supervisada se ha asociado a remisión de la enfermedad en el 50% de los pacientes<sup>6</sup>.

En la tabla 2 se describen recursos de nuestro entorno con información práctica sobre alimentación saludable y actividad física.

Tabla 2. Fuentes de información sobre alimentación saludable y actividad física

|                        | Fuentes y recursos de información                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Alimentación saludable | <ul style="list-style-type: none"> <li>Osasun Eskola-Vida saludable (Euskadi.eus): <a href="#">Alimentación saludable</a>. <a href="#">Guía alimentación saludable</a>. <a href="#">Salud alimentaria y nutrición</a></li> </ul>                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
|                        | Osabide Global - Informes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | En gestor de informes de OG-OGP: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dieta 1500 calorías</li> <li>– Dieta baja en colesterol</li> <li>– Dieta semáforo</li> </ul> |  |
|                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Predimed (dieta mediterránea): <a href="#">Pirámides alimentos Recetas</a> (invierno, primavera, verano, otoño)</li> <li><a href="#">Fundación española del corazón</a>: Pirámide, alimentos, dietas, etc.</li> <li><a href="#">Recomendaciones dietéticas saludables y sostenibles</a></li> </ul>                                    |                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
| Actividad física       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Euskadi.eus: <a href="#">Actividad física</a>: Contiene varios enlaces según franjas de edad</li> <li><a href="#">Tríptico actividad física</a>.</li> <li><a href="#">Recomendaciones para prevenir el sedentarismo</a></li> <li><a href="#">Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud-PAPPS 2022</a></li> </ul> |                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
| Consejos generales     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Euskadi.eus: <a href="#">Cuida tu corazón</a> (incluye recomendaciones en sobrepeso u obesidad)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                     |

OG-OGP: Osabide Global-Osabide Global Primaria.

Otras opciones de tratamiento no farmacológico incluyen distintos dispositivos (como el balón intragástrico) y la cirugía bariátrica. Esta última se utiliza en las formas más graves de obesidad cuando otros métodos menos invasivos no han dado resultado, pudiendo producir pérdidas de peso significativas y duraderas del 20-35% y mejorar o revertir condiciones crónicas relacionadas con el peso. La cirugía bariátrica puede modificar la farmacocinética de los fármacos, por lo que pueden ser necesarios cambios en las dosis o formulaciones utilizadas<sup>12</sup>. En [este artículo](#) se puede consultar más información sobre utilización de fármacos tras cirugía bariátrica.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Los fármacos para la obesidad se vienen utilizando desde hace más de 50 años y, en general, han presentado una eficacia modesta y efectos adversos relevantes, lo que ha supuesto la retirada del mercado de muchos de ellos. Los ejemplos más recientes son el rimonabant (retirado en 2009 por efectos psiquiátricos), la sibutramina (retirada en 2010 por efectos psiquiátricos y cardiotoxicidad) o la lorcaserina (retirada en 2020 por efectos cancerígenos)<sup>8,10</sup>. La asociación de fentermina/topiramato (Qsiva®) fue rechazada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2013 debido a sus efectos adversos cardíacos, psiquiátricos y cognitivos, después de que la FDA (Food and Drug Administration) autorizara su comercialización en EE.UU.<sup>13</sup>.

Actualmente se están investigando nuevas moléculas (como semaglutida, tirzepatida y otras en estudio, como retatrutida, orforglipron, etc.) que, en algunos casos, parecen ser más potentes y eficaces en la reducción de peso en comparación con los fármacos anteriores<sup>10,14</sup>. De hecho, desde que en 2021 en EE.UU. se lanzara al mercado semaglutida para la obesidad, la alta demanda de este fármaco ha producido un desabastecimiento a nivel mundial de arGLP-1<sup>15</sup>, que ha dado lugar a [recomendaciones de la AEMPS](#) para paliar su impacto en pacientes que reciben estos fármacos para tratar la diabetes; se espera que el desabastecimiento continúe a lo largo de todo 2023.

## PRINCIPIOS GENERALES DEL USO DE FÁRMACOS PARA LA OBESIDAD 16-18

- La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico debe ser individualizada, tras una cuidadosa valoración de los potenciales beneficios y riesgos de las distintas opciones de tratamiento (incluyendo modificación de estilos de vida, fármacos o cirugía-dispositivos).
- El tratamiento farmacológico sólo está indicado en personas con obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) o con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) y comorbilidad relacionada con el peso (hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, prediabetes o DM2) en las que no se ha conseguido alcanzar una pérdida de peso de al menos un 5% con una intervención integral de modificación de estilos de vida en 3-6 meses.
- Es imprescindible que los fármacos se utilicen acompañados de una dieta saludable y restricción calórica, aumento de la actividad física y modificación de la conducta, ya que la medicación sin estos cambios generalmente es inefectiva. Los cambios en la dieta y en la actividad física deben adaptarse a las preferencias y circunstancias de las personas.
- Cuando sea necesario el tratamiento de la comorbilidad, se recomienda seleccionar fármacos que pueden favorecer la reducción de peso y tratar de evitar aquellos que lo aumentan (ver tabla 3).
- Es importante comunicar a los y las pacientes que:
  - La respuesta individual es muy variable y no todos los fármacos funcionan en todas las personas.
  - Los objetivos de reducción de peso deben ser realistas. Una pérdida de peso del 5 al 10% se considera una respuesta muy buena, y la pérdida de peso superior al 10%, excelente.
  - Una vez que se ha obtenido el efecto terapéutico máximo, se alcanza una meseta y la pérdida de peso se detiene. Ello significa que se requieren estrategias adicionales para una mayor pérdida de peso. Es importante distinguir entre perder peso y mantener la pérdida de peso.
  - Cuando se finaliza el tratamiento farmacológico es esperable una recuperación del peso.
- Se debe considerar finalizar el tratamiento si no se alcanzan los objetivos propuestos en un tiempo determinado.

Tabla 3. Clasificación de fármacos por su efecto sobre el peso\* (adaptado de la referencia<sup>16</sup>)

|                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Producen pérdida de peso</b>                                                                                     |
| Antiepilépticos: topiramato, zonisamida, lamotrigina                                                                |
| Antidepresivos: bupropion, venlafaxina, desvenlafaxina                                                              |
| Antipsicóticos: ziprasidona                                                                                         |
| Fármacos para el déficit de atención: metilfenidato                                                                 |
| Antidiabéticos: arGLP-1, metformina, iSGLT-2                                                                        |
| <b>Efecto neutro sobre el peso</b>                                                                                  |
| Antipsicóticos: haloperidol, aripiprazol                                                                            |
| Antidiabéticos: iDPP4                                                                                               |
| <b>Producen aumento de peso</b>                                                                                     |
| Antidepresivos: IMAO, tricíclicos, paroxetina, citalopram, escitalopram, mirtazapina                                |
| Antipsicóticos: olanzapina, risperidona, clozapina, quetiapina                                                      |
| Antidiabéticos: insulina, sulfonilureas, pioglitazona, repaglinida                                                  |
| Glucocorticoides (p.ej. prednisona)                                                                                 |
| Hormonas (especialmente progestágenos)                                                                              |
| Antihistamínicos que aumentan el apetito (ciproheptadina)                                                           |
| Antiepilépticos/otros fármacos del sistema nervioso central: ácido valproico, litio, gabapentinoides, carbamazepina |
| Alfa bloqueantes (especialmente terazosina) y beta-bloqueantes (especialmente propranolol)                          |

\* Listado no exhaustivo. arGLP-1: agonista del receptor de glugacon like peptide 1. iSGLT-2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4. IMAO: inhibidor de la monoamino oxidasa.

Los fármacos autorizados para el tratamiento de la obesidad en España se pueden consultar en la tabla 4, aunque no todos están comercializados. Ninguno de estos fármacos está financiado para la indicación de obesidad o sobrepeso y su coste es elevado.

Tabla 4. Fármacos autorizados para la obesidad en adultos en España<sup>19</sup>

| Principio Activo (Nombre comercial)                                                                                             | Indicación autorizada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Coste €/ 28 días |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Comercializados                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |
| Orlistat 60 mg cáps. Sin receta (venta libre) PO<br>(Normofit®, Linestat®, Alli®...cáps.)                                       | Sobrepeso (IMC $\geq 28$ kg/m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 41-73,5          |
| Orlistat 120 caps PO<br>(Orlistat EFG, Xenical®... caps.)                                                                       | Indicados en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con:<br><br>– obesidad (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) o<br>– sobrepeso (IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) con al menos una comorbilidad relacionada con el peso: alteraciones de la glucemia (prediabetes o DM2), hipertensión, dislipemia o apnea obstructiva del sueño# | 71-99,5          |
| Liraglutida SC diaria*<br>(Saxenda® 6 mg/ml 3 o 5 plumas)                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 264-289          |
| NO Comercializados                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |
| Semaglutida SC semanal*#<br>(Wegovy® plumas precargadas unidosis - varias dosis)                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |
| Naltrexona/Bupropion PO<br>(Mysimba® 8/90 mg 112 comp.)                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |
| Tirzepatida SC semanal (Mounjaro®): autorizada sólo para la diabetes tipo 2 y no comercializada aún                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |
| # Semaglutida: la ficha técnica incluye también la enfermedad cardiovascular entre las comorbilidades relacionadas con el peso. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |
| * Liraglutida y semaglutida están autorizadas también en adolescentes de 12 a 18 años.                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |

DM2: diabetes tipo 2. IMC: índice de masa corporal. PO: por vía oral. SC: vía subcutánea.

## EFICACIA Y SEGURIDAD: LUGAR EN TERAPÉUTICA

La elección del fármaco a utilizar debería tener en cuenta la eficacia en la reducción de peso y los efectos en la morbilidad asociada, el perfil de efectos adversos y la seguridad a largo plazo, las preferencias del paciente y su coste<sup>16</sup> (ver tablas 4 y 5).

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con fármacos para la obesidad tienen limitaciones importantes: corta duración, alto porcentaje de pérdidas de seguimiento, heterogeneidad y descripción incompleta de algunos resultados (como los cardiovasculares). Hay pocos ECA comparativos entre fármacos<sup>11,16</sup>.

Existen diferencias relevantes en la capacidad de los distintos fármacos para reducir peso, con porcentajes de **reducción de peso** que varían entre 5-22,5%<sup>6</sup>. La eficacia es menor en pacientes diabéticos.

Las pérdidas de peso del 5-10% se asocian a beneficios en la hipertensión, la dislipemia o en la DM2, pero podrían ser necesarias pérdidas superiores al 15% para observar mejoras en los eventos cardiovasculares<sup>10</sup>.

Para la aprobación de fármacos antiobesidad, la EMA en la actualidad exige una reducción mínima de peso corregida respecto a placebo estadísticamente significativa del 5% a los 12 meses como variable principal de los ECA. Incluye como definiciones de «respondedores» a pacientes con al menos un 5% y 10% de pérdida de peso a los 12 meses respecto al valor basal<sup>20</sup>. Habitualmente los ECA y las fichas técnicas establecen una «regla de interrupción» (*stopping rule*) si no se ha alcanzado una reducción de peso de al menos el 5% del peso inicial en un determinado tiempo, que habitualmente es de 12 semanas con dosis estables, aunque puede variar para los distintos fármacos. Recomiendan que en el desarrollo clínico se incluyan un número relevante de participantes con obesidad tipo II y III<sup>7</sup>.

La **seguridad** es un aspecto crucial<sup>11</sup>. La EMA subraya en particular la necesidad de evaluar la seguridad cardiovascular y a nivel del sistema nervioso central, en consonancia con los efectos adversos que causaron la retirada de fármacos previos<sup>9,20</sup>.

El 11 de julio de 2023, la EMA comunicó que se ha iniciado un procedimiento de revisión del riesgo de ideación suicida y de pensamiento de autolesión de los arGLP-1, inicialmente semaglutida y liraglutida, aunque ha extendido la revisión a otros arGLP-1 (dulaglutida, exenatida y lixisenatida). La revisión surge en el contexto de la señal emitida por la agencia de Islandia que analiza 150 notificaciones de posibles casos de autolesión e ideación suicida. No está claro si los casos están relacionados con la medicación o a otros factores subyacentes de los pacientes<sup>21</sup>.

Otro aspecto clave es la **duración del tratamiento** farmacológico, ya que la pérdida de peso (tanto con el tratamiento farmacológico, como con la modificación de estilos de vida) induce cambios en el gasto energético y en los mediadores hormonales del apetito, que favorecen la recuperación de peso cuando finaliza la terapia. Por ejemplo, en el caso de semaglutida, el estudio de extensión del STEP-1<sup>22</sup> concluyó que dos tercios de la pérdida de peso conseguida durante las 68 semanas de tratamiento se recuperó al año de finalizarlo (enlace a la [publicación](#): figura 1 A). Por ello, numerosas fuentes sugieren la utilización de fármacos a largo plazo si se ha alcanzado la pérdida de peso propuesta y el fármaco es bien tolerado, con el objetivo de mantener el peso perdido<sup>7,16,23</sup>, a pesar de que no se conocen los efectos adversos a largo plazo<sup>7,24</sup>. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha abogado por financiar los fármacos por periodos limitados de tiempo, en base a la duración de los ECA realizados con los distintos fármacos<sup>20,25,26</sup>. Tampoco se ha estudiado la factibilidad de utilizar los fármacos para la obesidad de forma discontinua («vacaciones terapéuticas») frente a su uso continuado a largo plazo<sup>27</sup>.

La tabla 5 recoge las características de eficacia y seguridad de los distintos fármacos, así como sus contraindicaciones y precauciones de uso.

### Orlistat

- Es un inhibidor de las lipasas pancreáticas y gástricas, por lo que aumenta la excreción fecal de grasa de forma dosis-dependiente, inhibiendo la absorción del 25-30% de las calorías ingeridas como grasa<sup>16</sup>. No suprime el apetito<sup>23</sup>.
- Su eficacia es pequeña y presenta alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales (15-30%) y de discontinuación por efectos adversos<sup>16,17,23</sup>.
- Tiene efectos beneficiosos sobre la glucemia, lípidos y presión arterial. Dispone de estudios de seguridad de hasta 4 años<sup>16</sup>.
- Lugar en terapéutica: no se considera un fármaco de primera línea<sup>16</sup>.

### Naltrexona-Bupropion

- Se trata de la asociación de un antagonista de opioide (naltrexona) y un inhibidor de la recaptación de dopamina/noradrenalina (bupropion) que suprime el apetito<sup>17</sup>. Aunque está autorizado desde 2015, no ha llegado a comercializarse en España.
- Su eficacia es modesta y presenta una mayor tasa de abandono y más contraindicaciones que otros fármacos<sup>16</sup>.
- Lugar en terapéutica: debido a la incertidumbre sobre su seguridad cardiovascular, no se considera un fármaco de primera línea. Algunos autores apuntan que podría utilizarse en personas fumadoras con obesidad que desean tratamiento farmacológico para ambas condiciones<sup>16</sup>.

### Agonistas de los receptores del *Glucagon-Like-Peptide-1* (arGLP-1): liraglutida y semaglutida

Liraglutida vía subcutánea (SC) y semaglutida SC suprimen el apetito y enlentecen el vaciado gástrico.

Las presentaciones autorizadas en obesidad de liraglutida (Saxenda® 3 mg/día) y semaglutida (Wegovy® 2,4 mg/semana) contienen dosis mayores a las comercializadas para la diabetes. Tienen la indicación aprobada para la obesidad en adultos y también en adolescentes de 12 a 18 años. Las presentaciones aprobadas para la DM2 (Vyctoz® y Ozempic®) están financiadas mediante visado como terapia añadida en DM2 con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y no tienen la indicación aprobada en pacientes con obesidad no diabéticos (ver tabla 4)<sup>19</sup>.

En los ECA realizados, el perfil de los participantes no diabéticos es predominantemente joven, mayoritariamente mujeres (74%-81%), con un IMC promedio superior a 35 kg/m<sup>2</sup> y sin morbilidad (más allá que la asociada a la obesidad); las personas mayores están poco representadas. La mayor parte de los ECA son frente a placebo y la intervención incluye también dieta y ejercicio en los grupos tratamiento y control<sup>28,29</sup>.

El perfil de efectos adversos observados a las dosis utilizadas en obesidad es similar al observado en el tratamiento de DM2, si bien los efectos adversos gastrointestinales son más frecuentes con dosis altas. Los estudios de pérdida de peso con arGLP-1 sugieren que las dosis más altas utilizadas en obesidad se asocian a mayor riesgo de enfermedades biliares y de la vesícula biliar<sup>30</sup>. Los datos comparativos son insuficientes para evaluar la frecuencia de eventos relevantes poco frecuentes como la pancreatitis, eventos cardiovascu-

lares o neoplasias<sup>28,29</sup>. Actualmente la EMA está estudiando el posible riesgo de ideación suicida y pensamiento de autolesión con los arGLP-1 utilizados en la obesidad<sup>21</sup>.

### Liraglutida SC 3 mg/día

- Efecto sobre el peso: ha demostrado una reducción de peso moderada en ECA de 56 semanas de duración; menor en varones y en personas con diabetes. El efecto máximo es hacia la semana 40, a partir de la cual el efecto se estabiliza. La discontinuación del tratamiento se asocia a ganancia de peso. Se dispone de datos procedentes de un estudio de extensión a 2 años<sup>28</sup>.
- Presenta un beneficio clínico modesto en la reducción del riesgo de progresión de prediabetes a diabetes<sup>31</sup>, así como mejoras ligeras en la presión arterial y en los parámetros lipídicos. La relevancia clínica de los cambios en los parámetros relacionados con la apnea del sueño no está clara<sup>28</sup>.
- Lugar en terapéutica: el NICE lo considera una opción de tratamiento en personas con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> que además tienen prediabetes, alto riesgo cardiovascular (en base a factores de riesgo como hipertensión y dislipemia) y cuya prescripción se realice en el contexto de un servicio especializado multidisciplinar de obesidad<sup>25</sup>. En Canadá se ha desestimado su financiación, que se había propuesto para IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> y prediabetes<sup>31</sup>.

### Semaglutida SC 2,4 mg/semanal

- Semaglutida ha mostrado un efecto clínicamente relevante en la reducción de peso frente a placebo a las 68 semanas en población no diabética, en una población mayoritariamente de mujeres (71,6%), con una edad media de 46 años, un peso medio de 106 kg y un IMC entre 35,9-38 kg/m<sup>2</sup> siendo el 90% menores de 65 años<sup>7</sup>. El efecto es menor en personas diabéticas (aproximadamente la mitad), en varones y en aquellas con mayor peso basal ( $> 115$  kg). El porcentaje de respondedores con pérdidas de peso  $\geq 15\%$  es aproximadamente del 50%. En el ECA más largo (2 años) el efecto máximo se observó a las 60-68 semanas; a partir de ese momento el peso se estabiliza. Al año de retirar el fármaco, los pacientes recuperaron dos tercios de la pérdida de peso previa, y se observaron cambios similares en las variables cardiometa-bólicas<sup>7,22,29</sup>.
- Semaglutida SC 2,4 mg/semanal fue más eficaz que liraglutida SC 3 mg/día en la pérdida de peso<sup>29</sup>, así como en la evolución de prediabetes a normoglucemia<sup>32</sup>, y presentó más efectos adversos<sup>7</sup>.
- Se han identificado nuevos efectos adversos: pérdida de cabello, mareo, dolor de cabeza, hipotensión ortostática e hipoglucemia en pacientes con DM2 no tratados con sulfonilureas. Se ha identificado como riesgo importante la retinopatía diabética en pacientes con DM2<sup>29</sup>. En los estudios post autorización se han descrito casos de pancreatitis aguda y necrotizante, reacciones de hipersensibilidad y hepatitis<sup>15</sup>.
- Si bien en pacientes con DM2 tratados con dosis menores de semaglutida los estudios sugieren beneficios cardiovasculares, aún no se han publicado los datos de semaglutida SC 2,4 mg a nivel de eventos cardiovasculares. Hay un ECA específico en marcha que proporcionará también datos de efectos adversos a largo plazo<sup>29</sup>.
- Lugar en terapéutica:
  - El NICE considera el uso de semaglutida SC como opción de tratamiento durante un máximo de 2 años, utilizado en el contexto de sus servicios especializados para el manejo de la obesidad, en adultos con al menos una comorbilidad relacionada con la obesidad y un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> o un IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> si cumplen los criterios de derivación a los servicios especializados<sup>26</sup>.
  - En Canadá se ha desestimado su financiación, al considerar que no hay evidencia de que la reducción de peso inducida por el fármaco mejore las comorbilidades relacionadas con la pérdida de peso<sup>32</sup>.
  - Según el IPT del Ministerio de Sanidad<sup>7</sup>, semaglutida 2,4 mg, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, se considera una alternativa de tratamiento para el control de peso tras fracaso a intentos basados en la modificación de hábitos dietéticos y ejercicio. La mayor evidencia disponible se encuentra en pacientes con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad) y en menores de 65 años. Actualmente no se encuentra establecida la seguridad de semaglutida 2,4 mg SC a largo plazo, si bien se requiere una administración crónica para mantener las mejoras en el peso.

### Semaglutida oral 50 mg/día

Semaglutida oral no está autorizada para la obesidad. Según el ECA OASIS-1 publicado recientemente<sup>33</sup>, semaglutida oral a dosis de 50 mg administrada diariamente durante 68 semanas a 667 adultos obesos o con sobrepeso y al menos una comorbilidad (sin diabetes) redujo el peso en un 15,1% frente al 2,4% en el grupo placebo. El porcentaje de respondedores con disminución del peso  $\geq 5\%$  fue del 85% frente al 26% con placebo. Esta dosis es superior a la utilizada en DM2 (14 mg/día). Se requieren más datos de eficacia y seguridad para establecer su lugar en terapéutica.

## Tirzepatida SC semanal

Tirzepatida es un nuevo fármaco agonista dual de los receptores GLP-1 y GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) que por el momento solo está aprobado por la FDA y por la EMA en la DM2. En España está autorizado para la DM2, pero aún no se ha comercializado. Se administra por vía SC una vez por semana<sup>19</sup>.

### Eficacia y seguridad de tirzepatida en el control glucémico de pacientes con DM2

En pacientes con **DM2** los ECA SURPASS 1-5 han evaluado la eficacia de tirzepatida frente a placebo y otros antidiabéticos (semaglutida 1 mg SC semanal, insulina glargina y degludec) en la reducción de la hiperglucemia (variable principal) y, como variable secundaria, en la reducción de peso. En estos ECA de 40-52 semanas de duración, tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg ha mostrado efectos consistentes y clínicamente relevantes en la reducción de HbA1c frente a placebo, sin un marcado efecto dosis dependiente, mostrándose también superior a insulina y a semaglutida 1 mg (dosis no equipotentes). Se observaron también efectos consistentes, en este caso dependientes de la dosis, en la reducción de peso<sup>34</sup>.

El perfil de efectos adversos observado en población diabética en los ECA sobre control glucémico es muy similar al de los ar-GLP-1; la frecuencia de efectos gastrointestinales es alta y dosis-dependiente, produce incremento de la amilasa y la lipasa, hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con secretagogos, aumento de la frecuencia cardíaca y más casos de coledolitiasis (frente a placebo). Aumenta la calcitonina sérica (efecto no observado en los arGLP-1) y se desconoce si ello se asocia a hiperplasia de células C en tiroides. No hay datos en pacientes con retinopatía proliferativa. Sus efectos cardiovasculares se están evaluando en un ECA específico con dulaglutida como comparador<sup>34</sup>.

### Eficacia y seguridad de tirzepatida en obesidad

La eficacia de tirzepatida en obesidad está siendo evaluada a través del programa de desarrollo clínico SURMOUNT<sup>31</sup>.

El ECA SURMOUNT-1<sup>36</sup>, cuyo objetivo era evaluar la eficacia en la reducción de peso y la seguridad de tirzepatida vs. placebo en pacientes sin DM2 con sobrepeso u obesidad, mostró a las 72 semanas un efecto de disminución de peso dosis dependiente y de mayor magnitud que el observado hasta ahora con otros fármacos (tabla 5). El porcentaje de respondedores con disminución del peso  $\geq 20\%$  fue del 50% y del 57% con tirzepatida 10 mg y 15 mg respectivamente, frente al 3% con placebo. Con la dosis de 5 mg, se observó un efecto meseta hacia la semana 60; con las dosis de 10 mg y 15 mg se alcanzó un efecto cercano a la meseta al final del estudio (semana 72). Se observaron mejoras cardiometabólicas (presión arterial, colesterol no LDL, etc.). En personas con prediabetes, la conversión a normoglucemia fue del 95% para tirzepatida y del 62% para el placebo; en estos pacientes está previsto evaluar el efecto a los 2 años. Las personas incluidas en el estudio fueron predominantemente jóvenes (media de edad 45 años), mujeres (67,5%) y con un IMC promedio 38 kg/m<sup>2</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, de intensidad leve a moderada, que ocurrieron principalmente en la fase de escalada de dosis. Se notificaron más casos de colecistitis que con placebo<sup>36</sup>.

El ECA SURMOUNT-2<sup>37</sup>, cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de tirzepatida 10 mg y 15 mg frente a placebo en pacientes con DM2 con sobrepeso u obesidad, mostró a las 72 semanas una disminución del peso clínicamente relevante, aunque de menor magnitud que la observada en población no diabética (tabla 5). Se alcanzó un efecto meseta hacia las semanas 60-72 con ambas dosis. La reducción en la HbA1c corregida con placebo fue de 1,5%, observándose también mejoras en otras variables cardiometabólicas. Las personas incluidas en el estudio tenían en promedio una edad de 54 años (18%  $\geq 65$  años), una proporción similar de hombres y mujeres, un IMC de 36 kg/m<sup>2</sup> y una HbA1c de 8%, en tratamiento mayoritariamente con metformina y en menor medida con otros antidiabéticos orales; sólo el 10% tenía enfermedad cardiovascular.

Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales. La frecuencia de efectos adversos graves y la discontinuación por efectos adversos fue superior con la dosis de 15 mg<sup>37</sup>. No se observaron casos de hipoglucemia severa, aunque podría deberse a que el ensayo excluyó a pacientes tratados con insulina<sup>38</sup>.

En resumen, tirzepatida ha demostrado efectos beneficiosos tanto en el control glucémico de pacientes con DM2 como en la obesidad en pacientes con y sin diabetes; la reducción de peso puede ser superior al de otros fármacos aprobados para la obesidad. Sin embargo, quedan cuestiones relevantes por responder. Sus efectos cardiovasculares son aún desconocidos; la duración de los estudios es corta, los pacientes incluidos son relativamente jóvenes, y las personas mayores y con enfermedad cardiovascular están poco representadas. Tampoco se conoce la seguridad a largo plazo (posibles riesgos no previstos). Se requieren ECA comparativos con arGLP-1 a dosis comparables. Se requieren más datos acerca de la pérdida de eficacia al finalizar el tratamiento y de su duración óptima<sup>27,38</sup>.

## IDEAS CLAVE

- En el actual entorno obesogénico, la prevención de la obesidad requiere un enfoque poblacional y social, con la implementación de políticas que faciliten el acceso a alimentos saludables y promuevan la actividad física.
- La prevención de la obesidad es crítica en la infancia y en la adolescencia.
- El tratamiento inicial de la obesidad se basa en intervenciones sobre estilos de vida que combinen dieta saludable con restricción calórica, aumento de la actividad física y modificación de la conducta.
- El tratamiento farmacológico debe reservarse para personas con obesidad o sobrepeso y comorbilidad relacionada con el peso, en las que no se ha conseguido una pérdida de peso de al menos el 5% con la intervención sobre estilos de vida. Para que los fármacos sean efectivos, deben acompañarse siempre de cambios en el estilo de vida.
- El efecto de los fármacos en la reducción de peso es inferior en personas diabéticas.
- Al suspender el tratamiento farmacológico se evidencia una recuperación rápida de peso, lo que sugiere la necesidad de tratamiento a largo plazo. Sin embargo, los ensayos clínicos tienen una duración limitada y faltan datos de seguridad a largo plazo.
- Por el momento no se dispone de datos publicados de eventos cardiovasculares con los fármacos autorizados en la obesidad.
- Si bien fármacos como liraglutida, semaglutida y tirzepatida (esta última aún no se ha autorizado en obesidad sin diabetes) pueden suponer un avance en personas que necesitan perder peso, no sustituyen a las políticas de mayor alcance necesarias para prevenir la obesidad y las enfermedades asociadas. Existe incertidumbre en relación a la seguridad de utilizar estos fármacos en sectores amplios de población y a largo plazo<sup>39</sup>.

Tabla 5. Características de los fármacos para el tratamiento de la obesidad. Adaptado de 7, 16, 17, 19, 23, 25, 26, 34, 36, 37

| Principio activo                                                                                | Dosis<br>Administración                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Pérdida de peso#:<br>P: Pérdida media de peso<br>corregida (en kg y/o en %)<br>R <sub>5</sub> : respondedores ≥ 5%<br>R <sub>10</sub> : respondedores ≥ 10%                           | Efectos<br>adversos                                                                                                                                                                                                                                                         | Contraindicaciones (C),<br>Precauciones (P) e Interacciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Orlistat</b><br>(PO: 60 mg y 120 mg)<br>FT                                                   | 120 mg/8 h<br>Administrar con comidas<br>Evitar comidas muy grasas (efectos adversos).<br>Si no se toma una comida o ésta no contiene grasa:<br>omitir dosis.<br>Dosis reducida (60 mg/8 h): si intolerancia a 120 mg.<br>Autorizada también para sobrepeso (sin receta)<br>No requiere ajuste dosis en IR o IH | P <sub>kg</sub> : 2,5-3,4 kg<br>P <sub>%</sub> : 3,1%<br>R <sub>5</sub> : 35-73%<br>RI: 12 semanas                                                                                    | Esteatorrea, flatulencia, urgencia fecal, ↓ absorción de vitaminas liposolubles (ADEK).<br>Raros: sangrado rectal, colestiasis, nefropatía por oxalato (mayor riesgo si nefropatía crónica o hipovolemia), daño hepático severo (causalidad no establecida).                | C: embarazo, síndrome de malabsorción crónica, colestiasis, embarazo, lactancia <sup>(FT)</sup> .<br>Interacciones: ciclosporina (evitar), antagonistas de la vitamina K, levotiroxina, anticoncepción hormonal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Naltrexona/<br/>Bupropion</b><br>(Mysimba®)<br>(PO: 8/90 mg)<br>FT<br>(NO<br>COMERCIALIZADO) | Inicio: 1 comp (8/90 mg)/día, aumento progresivo a lo largo de 4 semanas.<br>Mantenimiento: 2 comp/12 h (32/360 mg/día).<br>IR moderada-grave: 1 comp/12 h<br>IH leve: 1 comp/12 h.<br>Tomar con las comidas                                                                                                    | P <sub>kg</sub> : 3,7-5,2 kg<br>P <sub>%</sub> : 4,1%<br>R <sub>5</sub> : 39-66%<br>RI: 16 semanas                                                                                    | Náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de cabeza, boca seca, mareo, insomnio.<br>↑ Presión arterial y frecuencia cardíaca, hepatotoxicidad, efectos neuropsiquiátricos, ↓ umbral convulsión.                                                                                | C: embarazo, uso de analgésicos opioides, IMAO, HTA no controlada, IH grave, IR terminal, síndrome de abstinencia a alcohol o benzodiazepinas, antecedentes de convulsiones, trastorno bipolar, bulimia o anorexia nerviosa, neoplasia SNC.<br>No recomendado: mayores de 75 años, IH moderada, lactancia <sup>(FT)</sup> .<br>Interacciones: alcohol, aripirazol y risperidona, atomoxetina, citalopram y vortioxetina, metoclopramida, tamoxifeno, levodopa, digoxina.                                                                                                                                                                                  |
| <b>Liraglutida</b> SC diaria<br>(Saxenda®)<br>FT                                                | Inicio: 0,6 mg/día (semana 1)<br>↑ en intervalos de al menos 1 semana (según tolerancia): 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3 mg.<br>Mantenimiento: 3 mg/día<br>Suspender si no tolera en 2 semanas consecutivas.                                                                                                         | <u>Dosis 3 mg/día:</u><br>P <sub>kg</sub> : 5,3 kg<br>P <sub>%</sub> : 4-5,4%<br>R <sub>5</sub> : 51-63%<br>R <sub>10</sub> : 30,9%<br>RI: 12 semanas                                 | Síntomas GI (náuseas, vómitos, diarrea, ↓ apetito, estreñimiento, ERGE), fatiga, dolor de cabeza, hipoglucemia (en DM2 tratados con secretagogos).<br>Pancreatitis aguda, colestiasis, deshidratación, fallo renal, ↑ frecuencia cardíaca, reacciones de hipersensibilidad. | C: embarazo<br>No recomendado (experiencia limitada): ≥ 75 años, IR grave, IH grave, lactancia <sup>(FT)</sup> , enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia diabética, insuficiencia cardíaca clase funcional IV, retinopatía diabética no controlada o inestable (semaglutida), antecedentes personales o familiares de cáncer medular tiroideo o neoplasia endocrina múltiple tipo 2.<br>P: antecedentes de pancreatitis, colestiasis, taquicardia, IH leve a moderada, enfermedad tiroidea.<br>Interacciones: en pacientes con DM2, al iniciar liraglutida o semaglutida, considerar reducir la dosis de secretagogo (insulina o sulfonilurea). |
| <b>Semaglutida</b> SC<br>semanal (Wegovy®)<br>FT<br>(NO<br>COMERCIALIZADO)                      | Inicio: 0,25 mg/semana, ↑ progresivo en 16 semanas a intervalos de 4 semanas (0,5mg; 1 mg; 1,7mg; 2,4mg).<br>Mantenimiento: 2,4 mg/semana                                                                                                                                                                       | <u>Dosis 2,4 mg/sem:</u><br>P <sub>kg</sub> : 7,1-16,8 kg<br>P <sub>%</sub> : 10,3-12,4%<br>R <sub>5</sub> : 67-85%<br>R <sub>10</sub> : 60-80%<br>RI sugerida: 6 meses <sup>25</sup> | Posible ↑ cáncer tiroideos (en animales)<br>Posible ↑ riesgo de ideación suicida (en estudio)<br>Semaglutida: retinopatía diabética, pérdida de cabello.<br>Liraglutida: insomnio.                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Principio activo                                                                                                                                                                               | Dosis<br>Administración                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Pérdida de peso#:<br>P: Pérdida media de peso<br>corregida (en kg y/o en %)<br>R <sub>5</sub> : respondedores ≥ 5%<br>R <sub>10</sub> : respondedores ≥ 10%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Efectos<br>adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Contraindicaciones (C),<br>Precauciones (P) e Interacciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tirzepatida SC</b><br>semanal (Mounjaro®)<br><br>No autorizado en<br>obesidad sin<br>diabetes<br><br>(se especifican<br>resultados en<br>obesidad sin y con<br>diabetes:<br>SURMOUNT-1 y 2) | Inicio: 2,5 mg/semana<br>Tras 4 semanas: ↑ a 5 mg/semana<br>↑ de 2,5 mg cada, al menos, 4 semanas.<br>Mantenimiento: 5, 10 y 15 mg.<br><br>(posología utilizada en el ECA Surmount-1 que<br>coincide con la de FT en diabetes)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Sin DM2</b><br><u>Dosis 5 mg/semana:</u><br>P <sub>kg</sub> : 13,7 kg. P <sub>%</sub> : 11,9%<br>R <sub>5</sub> : 85,1%. R <sub>10</sub> : 68,5%<br><u>Dosis 10 mg/semana:</u><br>P <sub>kg</sub> : 19,8 kg. P <sub>%</sub> : 16,4%<br>R <sub>5</sub> : 88,9%. R <sub>10</sub> : 78,1%<br><u>Dosis 15 mg/semana:</u><br>P <sub>kg</sub> : 21,2 kg. P <sub>%</sub> : 17,8%<br>R <sub>5</sub> : 90,9%. R <sub>10</sub> : 83,5%<br><br><b>Con DM2</b><br><u>Dosis 10 mg/semana</u><br>P <sub>%</sub> : 9,6%<br>R <sub>5</sub> : 79%. R <sub>10</sub> : 61%<br><u>Dosis 15 mg/semana</u><br>P <sub>%</sub> : 11,6%<br>R <sub>5</sub> : 83%. R <sub>10</sub> : 65% | Gastrointestinales (náuseas,<br>vómitos, diarrea, distensión<br>abdominal, estreñimiento, ↓apetito),<br>hipoglucemia (en DM2 tratados con<br>secretagogos).<br><br>Deshidratación (riesgo potencial de<br>deterioro de la función renal),<br>reacciones de hipersensibilidad,<br>↑frecuencia cardíaca.<br><br>Pancreatitis, colelitiasis. | C: embarazo<br><br>No recomendado (experiencia limitada): IR<br>grave, enfermedad gastrointestinal grave<br>incluyendo gastroparesia, lactancia <sup>(FT)</sup> .<br><br>Precaución: pancreatitis, retinopatía diabética,<br>≥ 85 años, IH.<br><br>Interacciones: en pacientes con DM2, al iniciar<br>tirzepatida, considerar reducir la dosis de<br>secretagogo (insulina o sulfonilurea). |
| (NO<br>COMERCIALIZADO)                                                                                                                                                                         | # De cara a facilitar la comparabilidad entre distintos fármacos, los datos de eficacia de la tabla se expresan como la pérdida de peso corregida frente a placebo y como el porcentaje de respondedores que alcanzan una pérdida de peso ≥5% (R <sub>5</sub> ) y ≥10% (R <sub>10</sub> ) respecto a su valor basal. La pérdida media de peso (P) corregida frente a placebo “descuenta” el efecto de la dieta/modificación de estilos de vida y se expresa en kg (P <sub>kg</sub> ) o en % de reducción (P <sub>%</sub> ).<br><br>RI (regla de interrupción): tiempo, desde el inicio del tratamiento, tras el cual se recomienda finalizar el tratamiento si no se ha alcanzado una reducción de peso de al menos el 5% del peso inicial.<br><br>DM2: diabetes mellitus tipo 2. FT: ficha técnica. IH: insuficiencia hepática. IR: insuficiencia renal. PO: por vía oral. SC: vía subcutánea. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. [Health service delivery framework for prevention and management of obesity](#). 2023.
- Ministerio de Sanidad. [Porcentaje de personas con obesidad, por sexo según comunidad autónoma](#). 2020. [consultado 1/06/2023].
- Dirección de Salud Pública y Adicciones. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. [Estrategia de prevención de la obesidad infantil en Euskadi](#). 2019.
- World Health Organization. [WHO European Regional Obesity Report](#). 2022.
- World Obesity Federation. [World Obesity Atlas 2023](#).
- Perreault L, Apovian C. [Obesity in adults: Overview of management](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado el 01/06/2023].
- Ministerio de Sanidad y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de [Posicionamiento Terapéutico de semaglutida \(Wegovy®\) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades](#). IPT-148/V1/25082023. [consultado el 31/08/2023].
- Diego L, Madridejos R, Robert L. [Tratamiento farmacológico de la obesidad: nuevos medicamentos, mismos problemas](#). BIT (Butlletí d'informació terapèutica). 2017; 28(2): 2-17.
- Perreault L, Bessesen D. [Obesity in adults: Etiologies and risk factors](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado el 01/06/2023].
- Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. [Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation](#). EClinicalMedicine. 2023;58:101882.
- Tak YJ, Lee SY. [Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand?](#) Curr Obes Rep. 2021;10(1):14-30.
- Girolam T, Allin R. [Bariatric surgery and medicines: from first principles to practice](#). Austr Prescr. 2022;45:162-6.
- European Medicines Agency (EMA). [Denegación de la autorización de comercialización de Qsiva \(fentermina/topiramato\)](#). EMA/109958/2013
- Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. [Anti-obesity drug discovery: advances and challenges](#). Nat Rev Drug Discov. 2022;21(3):201-223.
- [Semaglutide \(wegovy®\) for excess body weight](#). Prescrire international. 2023;32(245):36-8.
- Perreault L. [Obesity in adults: Drug therapy](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado el 01/06/2023].
- [Drugs and Devices for Weight Management](#). The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2022;64(1651):81-8.
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). [Obesity: identification, assessment and management](#). Clinical Guideline. 2014 (actualización 2023). [consultado el 01/08/2023].
- AEMPS - CIMA. [Fichas técnicas](#).
- European Medicines Agency (EMA)/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management](#). 2016.
- European Medicines Agency (EMA). [EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#). News 11/07/2023.
- Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. [Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension](#). Diabetes Obes Metab. 2022;24(8):1553-1564.
- Proietto L. [Medicines for long-term obesity management](#). Aust Prescri. 2022;45(2):38-40.
- A. Morgan. [Off-label drugs for obesity \(Letter\)](#). Aust Prescri. 2022;45:114.
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). [Liraglutide for managing overweight and obesity](#). Technology appraisal guidance. 2020.
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). [Semaglutide for managing overweight and obesity](#). Technology appraisal guidance. 2023.
- Rosen C. J. and Ingelfinger J. R. [Shifting Tides Offer New Hope For Obesity](#). N Engl J Med. 2022;387(3):271-273.
- European Medicines Agency (EMA). [Saxenda. Assessment Report](#). Procedure No. EMEA/H/C/003780/0000. 2015.
- European Medicines Agency (EMA). [Wegovy. Assessment Report](#). Procedure No. EMEA/H/C/005422/0000. 2022.
- He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. [Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials](#). JAMA Intern Med. 2022;182(5):513-519.
- [Liraglutide \(Saxenda\). CADTH Reimbursement Recommendation](#). CADTH (Canadian Journal of Health Technologies). 2021;1(9).
- [Semaglutide \(Wegovy\). CADTH Reimbursement Recommendation](#). CADTH (Canadian Journal of Health Technologies). 2022;2(10).
- Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. [Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity \(OASIS-1\): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial](#). Lancet. 2023;402:705-19.
- European Medicines Agency (EMA). [Mounjaro. Assessment Report](#). Procedure No. EMEA/H/C/005620/0000. 2022.
- Le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, et al. [Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program](#). Obesity (Silver Spring). 2023;31(1):96-110.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, et al. (SURMOUNT-1 Investigators). [Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity](#). N Engl J Med. 2022;387(3):205-216.
- Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, Mao H, et al. [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.
- Frandsen SC, Madsbad S. [SURMOUNT-2: new advances for treating obese type 2 diabetes with tirzepatide](#). Lancet. 2023;402:586-8.
- Metcalfe S, Sasse T. [Tackling obesity](#). Institute for Government (United Kingdom). 2023.

Fecha de revisión bibliográfica: agosto 2023

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

Este boletín debe citarse: Fármacos para la obesidad. INFAC. 2023;31(5):46-59.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: al farmacéutico/a de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: [infac@osakidetza.eus](mailto:infac@osakidetza.eus)

**Consejo de Redacción:** Iñigo Aizpurua<sup>1</sup>, Iciar Alfonso<sup>2</sup>, Ainhoa Arana<sup>3</sup>, María Armendáriz<sup>3</sup>, Markel Brouard<sup>4</sup>, Saioa Domingo<sup>3</sup>, Maitane Elola<sup>5</sup>, Arritxu Etxebarría<sup>3</sup>, Julia Fernández<sup>3</sup>, Isabel Fontán<sup>3</sup>, Leire Gil<sup>3</sup>, Ana Isabel Giménez<sup>3</sup>, Juan José Iglesias<sup>4</sup>, Josune Iribar<sup>3</sup>, Nekane Jaio<sup>3</sup>, Itxasne Lekue<sup>3</sup>, M<sup>º</sup> José López<sup>1</sup>, Javier Martínez<sup>3</sup>, Mónica Martínez<sup>3</sup>, Teresa Morera<sup>6</sup>, Carmela Mozo<sup>3</sup>, Elena Olloquiegi<sup>3</sup>, Elena Ruiz de Velasco<sup>3</sup>, Rita Sainz de Rozas<sup>3</sup>, Inés San José<sup>3</sup>, Maitane Umerez<sup>3</sup>, Elena Valverde<sup>3</sup>, Miren Zubillaga<sup>4</sup>.

1. Farmacéutico/a CEVIME; 2. Farmacóloga clínica; 3. Farmacéutico/a de atención primaria; 4. Médico/a de familia; 5. Médica de medicina interna; 6. Profesora de farmacología (UPV); 7. Pediatra de atención primaria.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

