



Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) y el problema de la obesidad

INTRODUCCIÓN La prevalencia de obesidad se ha triplicado en las últimas cuatro décadas. Recientemente se han autorizado varios agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) para la pérdida de peso. **OBJETIVO** Analizar la evidencia que sustenta el empleo de aGLP1 para el sobrepeso y la obesidad en pacientes adultos no diabéticos. Discutir su papel en la lucha contra la epidemia de la obesidad. **MÉTODOS** Se examinan los ensayos clínicos pivotaes de liraglutida, semaglutida y tirzepatida publicados hasta abril de 2024 en pacientes adultos no diabéticos. También se analizan los ensayos que evalúan los efectos de la suspensión del tratamiento y un ensayo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. **RESULTADOS** Los aGLP1 producen pérdida de peso mientras se mantiene el tratamiento. En prevención secundaria, la semaglutida reduce modestamente el riesgo de eventos cardiovasculares. La relevancia de los resultados está limitada por la utilización de variables subrogadas, la proporción de abandonos y los problemas de validez externa. Los eventos adversos gastrointestinales son frecuentes y la incidencia de eventos graves es notable. **CONCLUSIONES** El lugar de los aGLP1 en la terapéutica está todavía por definir, por lo que debe restringirse su prescripción a los subgrupos que más beneficio obtengan. Debe garantizarse la accesibilidad a intervenciones sobre estilos de vida. La solución de la epidemia de la obesidad precisa intervención política sobre los determinantes sociales que la favorecen.

SANTI ARANA BALLESTAR

Residente Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Parque Goya (Zaragoza)

CRUZ BARTOLOMÉ MORENO

Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Parque Goya (Zaragoza).

Unidad Docente Atención Familiar y Comunitaria. Sector Zaragoza I

índice

Introducción

- > Sobrepeso y obesidad
- > Tratamiento de la obesidad
- > Agonistas del receptor de GLP1 (aGLP1)

Análisis de la evidencia de los aGLP1 en pacientes no diabéticos

- > aGLP1 para la pérdida de peso
- > aGLP1 para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Discusión

- > La obesidad en contexto: mucho más que salud
- > ¿Debemos definir la obesidad como una enfermedad?
- > El papel de los aGLP1 para la pérdida de peso: aún por definir
- > El tratamiento etiológico se encuentra aguas arriba: cambiemos el foco

Conclusiones

Bibliografía



Introducción

Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad se definen, según la Organización Mundial de la Salud, por el índice de masa corporal (IMC): sobrepeso cuando es ≥ 25 kg/m² y obesidad si es ≥ 30 kg/m²¹.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en Navarra es del 34% y del 13% respectivamente, cifras ligeramente inferiores a las del conjunto de España². La gravedad de la obesidad se distingue mediante tres categorías: grado I (IMC 30-35 kg/m²), grado II (IMC 35-40 kg/m²) y grado III (grave o mórbida, IMC ≥ 40 kg/m²)^{1,3}. En población española de entre 25 y 64 años, un 16,5% sufre obesidad grado I, un 3,6% grado II y un 1,6% grado III³.

El sobrepeso y la obesidad son consecuencia de un balance energético positivo, resultado de ingerir más calorías de las que se gastan⁴. Esta situación puede explicarse por la influencia problemática que ejerce un ambiente obesogénico sobre vulnerabilidades biológicas, psicológicas, sociales y económicas⁵. Esta perspectiva contextual permite entender que la prevalencia de obesidad se haya triplicado en las últimas cuatro décadas.

El exceso de adiposidad se ha asociado a un aumento de la morbilidad (enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, etc.) y un empeoramiento en la calidad de vida (capacidad funcional, percepción de salud)⁴. La obesidad aumenta la mortalidad, tanto por su asociación con las comorbilidades mencionadas como de forma independiente. Por el contrario, la mortalidad de las personas con sobrepeso, pese a su asociación con comorbilidades, parece similar a la de personas con normopeso⁶.

Este y otros hallazgos similares señalan que el IMC es una herramienta imprecisa para discriminar la adiposidad verdaderamente perjudicial y seleccionar las personas con más riesgo. Su valor predictivo en la estimación de la grasa corporal, la masa ósea y la masa magra a nivel individual es muy limitado⁷. Además, otros factores como la distribución de la grasa corporal o la evolución

del peso a lo largo de la vida podrían influir en su relación con la morbimortalidad⁶. Por todo ello, la utilización aislada del IMC como herramienta de valoración clínica resulta inadecuada^{6,7}, y quizá las categorías actuales (normopeso, sobrepeso, obesidad) deberían ser redefinidas para reflejar su verdadera relación con la morbimortalidad⁶.

Tratamiento de la obesidad

El tratamiento de la obesidad se fundamenta principalmente en programas para la modificación de estilos de vida. Mediante entrevista motivacional y educación para la salud, se intenta fomentar la adherencia a una dieta saludable hipocalórica y aumentar la actividad física⁸.

Las intervenciones intensivas en estilos de vida pueden conseguir pérdidas de hasta el 10% del peso inicial, así como mejoras en distintos parámetros (como en la presión arterial o la colesterolemia), pero los resultados sobre morbimortalidad cardiovascular no son concluyentes. No obstante, la proporción de pacientes que consiguen acceder a estas intervenciones de alta intensidad es pequeña y, pese a la pérdida inicial, resulta difícil mantener el peso conseguido⁹.

Cuando la intervención en estilos de vida no consigue una pérdida de peso de al menos un 5% del peso inicial, para aquellas personas con un IMC ≥ 30 kg/m² o con un IMC de 27 a 29,9 kg/m² y comorbilidades, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico⁸. Varios fármacos con mecanismos de acción e indicaciones diversas producen pérdida de peso (antiepilépticos, antidepresivos, antidiabéticos, etc.). Un boletín farmacoterapéutico recientemente publicado analiza estas opciones¹⁰. Cabe destacar que en las últimas décadas se han retirado al menos veinticinco fármacos indicados para el tratamiento de la obesidad (sibutramina, rimonabant, dexfenfluramina, etc.) y algunos de los que mantienen la autorización parecen mostrar problemas similares a los ya suspendidos (eventos adversos neurológicos, psiquiátricos, cardiovasculares y gastrointestinales)¹¹.



La cirugía bariátrica se reserva para pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades graves que no responden a las intervenciones anteriores. Pese a que en los ensayos el seguimiento estuvo limitado a 1-2 años¹², la cirugía se considera la única intervención eficaz para la pérdida de peso a largo plazo⁸. Aunque en los ensayos no se midió el efecto de la cirugía en la morbi-mortalidad, en estudios observacionales se ha asociado a una reducción de la mortalidad por cualquier causa¹³.

A fecha de redacción de este boletín (junio de 2024), en España, están aprobados para el tratamiento de la obesidad tres fármacos: orlistat, liraglutida (Saxenda®) y semaglutida (Wegovy®). El primero es un inhibidor de las lipasas gástricas y pancreáticas y los dos últimos son agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (aGLP1).

El orlistat aumenta la excreción fecal de grasa¹⁰, y provoca un efecto modesto y transitorio sobre el peso. En los ensayos, los pacientes perdieron alrededor de 3,5 kg en comparación con el placebo durante 12 a 24 meses, sin evidencia de eficacia a largo plazo. Los trastornos gastrointestinales son frecuentes, y se ha descrito también daño hepático, hiperoxaluria y fracturas óseas en adolescentes. Además, altera la absorción gastrointestinal de numerosos nutrientes (vitaminas liposolubles A, D, E y K) y reduce la eficacia de diversos fármacos (hormonas tiroideas, antiepilépticos o anticonceptivos)¹⁴.

Agonistas del receptor de GLP1 (aGLP1)

Los aGLP1 enlentecen el vaciado gástrico y reducen el apetito. El primer fármaco de este grupo, la exenatida, fue aprobado en 2005 para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Según los resultados de un metanálisis de ocho ensayos clínicos, en esta indicación los aGLP1 reducen los eventos cardiovasculares, la mortalidad por cualquier causa y el empeoramiento de la función renal¹⁵.

En 2015, la liraglutida (Saxenda®) fue el primer aGLP1 que recibió autorización de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para utilizarse como tratamiento para el sobrepeso y la obesidad en pacientes no diabéticos. Para esta indicación, se autorizó la semaglutida (Wegovy®) en 2022 y la tirzepatida (Mounjaro®) en 2023. En España, Saxenda® y Wegovy® no están financiadas.

En los últimos meses se han producido problemas de desabastecimiento de estos principios activos, en sus presentaciones para la diabetes tipo 2 (Ozempic®, semaglutida; Victoza®, liraglutida; Trulicity®, dulaglutida), debido a su utilización fuera de ficha técnica para la pérdida de peso. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado en varias oca-

siones recomendaciones con el objetivo de asegurar el suministro para pacientes diabéticos¹⁶.

Según la última actualización de la lista de medicamentos a evitar de la revista *Prescrire* (febrero de 2024), ningún medicamento es capaz de inducir una pérdida de peso duradera sin causar daño¹⁴. Por el contrario, a finales de 2023, la revista *Science* otorgó su galardón *The Breakthrough of the Year* (el descubrimiento del año) a los aGLP1 por transformar «la medicina, la cultura popular y los mercados bursátiles mundiales de un modo electrizante»¹⁷.

Análisis de la evidencia de los aGLP1 en pacientes no diabéticos

En esta revisión se han incluido ensayos clínicos de fase 3 que evalúan la eficacia de liraglutida (SCALE¹⁸), semaglutida (STEP-1¹⁹, STEP-3²⁰, STEP-5²¹) y tirzepatida (SURMOUNT-3²²) frente a placebo para la pérdida de peso. También se han analizado dos estudios que analizan las consecuencias de la retirada del tratamiento una vez han inducido pérdida de peso (STEP-4²³, con semaglutida; SURMOUNT-4²⁴, con tirzepatida).

Por otro lado, el ensayo STEP-8²⁵ compara la eficacia de liraglutida frente a semaglutida en la pérdida de peso. Un último estudio, el ensayo SELECT²⁶, evalúa la eficacia de la semaglutida frente a placebo en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Se presentan a continuación las principales características y resultados de los estudios, diferenciando en función de la variable estudiada.

La tabla 1 indica el tipo de ensayo, su enmascaramiento, las variables estudiadas, las intervenciones que se comparan y el tiempo de seguimiento. La tabla 2 profundiza en la composición de los grupos durante el ensayo: tamaño muestral calculado, tamaño finalmente reclutado y número de pacientes que abandonan el tratamiento durante el ensayo.

La tabla 3 describe las características de la población finalmente incluida en cada ensayo. Se indican, si existen, las intervenciones adicionales al tratamiento y se analizan potenciales limitaciones de los estudios. La tabla 4 sintetiza los resultados más relevantes de cada ensayo. La tabla 5 analiza los acontecimientos adversos más importantes por frecuencia o gravedad.



Tabla 1. Estudios incluidos en este artículo: triple ciego, calidad, variable resultado, grupos y tiempo de seguimiento.

CITA VANCOUVER	CITA APA	NOMBRE DEL ESTUDIO	NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO	TIPO DE ESTUDIO	SECUENCIA ALEATORIA	CEGO PARTICIPANTE	CEGO OBSERVADOR	CEGO ANALISIS	CALIDAD SEGÚN TIPO DE ESTUDIO*	VARIABLE RESULTADO	GRUPOS	TIEMPO DE SEGUIMIENTO
Pi-Suryer X, Astrup A, Fujikawa K, Greenway F, Halpern A, Krieml M, Lau DC, Le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP. SCALE Obesity and Prediabetes N08022-1939 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa141892. Epub 2015 Feb 10. PMID: 26132939.	Pi-Suryer, 2015	SCALE, 2015	NCT01272219	ECA fase 3	Sí	Sí	Sí	No	Alta	Subgrupos: cambio de peso, ≥5% pérdida peso, ≥10% pérdida peso	Liraglutida vs. Placebo	56 semanas
Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MT, Wadden TA, Wharton S, Wolke K, Zouhri N, Kushner RF, STEP-1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032833. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.	Wilding, 2021	STEP-1, 2021	NCT03548935	ECA fase 3	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	Subgrupos: pérdida peso ≥5%, cambio % peso	Semaglutida vs. Placebo	68 semanas
Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP-3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;325(4):1403-1413. doi:10.1001/jama.20211831	Wadden, 2021	STEP-3, 2021	NCT0361582	ECA fase 3	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	Subgrupos: pérdida peso ≥5%, cambio % peso	Semaglutida vs. Placebo	68 semanas
Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Bascomi S, Christensen LN, Frías JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S, STEP-5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP-5 trial. Nat Med. 2022 Oct 30;18(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-12026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.	Garvey, 2022	STEP-5, 2022	NCT03693430	ECA fase 3	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	Subgrupos: pérdida peso ≥5%, cambio % peso	Semaglutida vs. Placebo	104 semanas
Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, Halpern B, Chang S, Chen J, Bunick MC, Ahmed NN, Forrester T. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med. 2023 Nov 26(11):2069-2078. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37840095; PMCID: PMC10667093.	Wadden, 2023	SURMOUNT-3, 2023	NCT04657016	ECA fase 3	Sí	Sí	Sí	No	Alta	Subgrupos: pérdida peso ≥5%, cambio % peso	Tirzepatida vs. Placebo	72 semanas
ENSAYOS RECUPERACIÓN PESO												
Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Moesgaard O, Rosenstock J, Rubio MA, Ruddlely G, Tiedens S, Wadden TA, Dicker D, STEP-4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Long-Term Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP-4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7898425.	Rubino, 2021	STEP-4, 2021	NCT03548987	ECA fase 3a	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	Subgrupos: cambio % peso	Semaglutida vs. Placebo	68 semanas
Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunick MC, Journevskaia I, Murphy MA, SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284.	Aronne, 2024	SURMOUNT-4, 2024	NCT04660643	ECA fase 3	Sí	Sí	Sí	No	Alta	Subgrupos: cambio % peso	Tirzepatida vs. Placebo	88 semanas
ENSAYOS PESO HEAD TO HEAD												
Rubino DM, Greenway FL, Khalil U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP-8 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(2):138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619	Rubino, 2022	STEP-8, 2022	NCT04074161	ECA fase 3b	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	Subgrupos: cambio % peso	Semaglutida vs. Liraglutida vs. Placebo	68 semanas
ENSAYOS VARIABLES FINALES												
Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023;389:2221-2232.	Lincoff, 2023	SELECT, 2023	NCT03574597	ECA fase 3: ensayo superioridad	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta	Combinada: muerte + IAM + ACV	Semaglutida vs. Placebo	137 semanas

*Se consideran de calidad alta por el tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado.

Tabla 2. Descripción del número de los pacientes que comienzan y terminan en cada estudio y del número y las causas de no finalización.

ARTÍCULO	TAMAÑO MUESTRAL INICIAL Y FINAL HACER INFERENCIA (n)	GRUPO TRATAMIENTO (GT)						GRUPO CONTROL (GC)						DIFERENCIA PACIENTES QUE FINALIZAN TRATAMIENTO EN GT Y GC		
		Inician tratamiento (n)	Finalizan tratamiento completo (n)	No finalizan tratamiento: discontinúan (%)	Causas	Pérdidas	Inician estudio (n)	Finalizan estudio completo (n)	No finalizan placebo: discontinúan (%)	Causas	Pérdidas					
SCALE, 2015	3600 (2:1, 2400 lra y 1200 placebo)	2487	1789	71,9	698	28	Eventos adversos: 246 (10%), retiradas de consentimiento: 286 (12%) y otras causas: 168 (7%)	496 (20%)	1244	678	64	194	16	Eventos adversos: 47 (3,8%) y otras causas: 147 (11,8%)	332 (27%)	8
STEP-1, 2021	950 (2:1, 1300 sema y 650 placebo)	1306	1083	82,92	223	17	Eventos adversos: 91 (7%), retirada consentimiento: 9 (1%), otros motivos: 56 (5%) y falta información de 67 (9%)	66 (5%)	655	499	73	78	7	Eventos adversos: 5 (0,8%) y otros motivos: 41 (6,3%) No hay datos de 52 (4,8%)	46 (7%)	10
STEP-3, 2021	600 (2:1, 400 sema y 200 placebo)	407	336	83	40	10	Eventos adversos: 24(9%) y otros motivos: 18 (4%)	31 (8%)	204	165	81	26	13	Eventos adversos: 6 (4%) y otros: 20 (10%)	Pérdidas: 7 (3%), retiraron el consentimiento: 3 (2%) y se retiró del estudio: 1 (1%), no se tiene información: 2 (1%)	2
STEP-5, 2022	304 (1:1, 152 en cada grupo)	152	132	87	20	13	Eventos adversos: 10 (7%) y otros: 10 (7%)	4 (3%)	152	111	73	41	39	Eventos adversos: 7 (5%) y otros: 34 (22%)	18 (12%)	14
SURMOUNT-3, 2023	(1:1) 600: 300 en cada grupo	287	226	78,7	61	21	Eventos adversos: 33 (11,5%)	32 (11%)	292	203	70	89	31	Eventos adversos 7 (2%)	70 (24%)	8,7
ENSAYOS RECUPERACIÓN PESO																
STEP-4, 2021	750 (2:1, 500 sema 250)	535	504	94	24	5	Eventos adversos: 11 (2%) y otros: 13 (2%)	7 (1%)	288	237	88	23	9	Eventos adversos 6 (2%) y otros 23 (9%)	8 (3%)	6
SURMOUNT-4, 2024	(1:1) 600: 300 en cada grupo	335	300	90	35	7	Eventos adversos: 6 (2%)	25 (7%)	335	275	82	60	18	Eventos adversos: 3 (1%)	45 (13%)	8
ENSAYOS PESO HEAD TO HEAD																
STEP-8, 2022	(3:1): 126 en cada grupo y 84 en el grupo control	253: sema: 126 y lra: 127	201	sema: 109 (86,6%) y lra: 92(72,4%)	38	sema: 12 (8,5%) y lra: 26 (20,5%)	Sema: eventos adversos: 3 (2%) y otros motivos: 9 (7%) lra: eventos adversos: 14 (11%) y otros motivos: 12 (9%)	Pérdidas: sema: 6 (9%) y lra: 9 (7%)	85	70	82,4	11	13	Eventos adversos: 3 (4%) y otros motivos: 8 (9%)	Pérdidas: 4 (9%)	-
ENSAYOS VARIABLES FINALES																
SELECT, 2023	8750 en cada grupo	8803	6193	70,3	2351	26,70 %	Efectos adversos: 147 (16,1%), otras causas: 934 (10,6%)	Pérdidas seguimiento 192 (2%), retirada consentimiento 67 (1%)	8801	6439	73,2	2078	24	Eventos adversos: 689 (8%) y otros: 1488 (16%)	Pérdidas seguimiento 284 (3%), retirada consentimiento 96 (1%)	-2,9

Los datos de esta tabla son una aproximación ya que se han calculado con los datos publicados por los autores y cotejando y modificando con los datos obtenidos en <https://www.clinicaltrials.gov/>
 En muchos casos los datos publicados no permiten distinguir entre la discontinuación del tratamiento y el verdadero abandono del ensayo, tampoco las causas del segundo.



Tabla 3. Descripción de las poblaciones incluidas en cada estudio, las variables estudiadas y posibles sesgos.

ARTÍCULO	ALCANZA TAMAÑO MUESTRAL SUFICIENTE PARA HACER INFERENCIA	POBLACION ESTUDIADA	SOBREPESO INTERVENCIÓN (%)	SOBREPESO CONTROL (%)	VARIABLE PRINCIPAL	INTERVENCIÓN ADICIONAL AL TRATAMIENTO	POTENCIAL CONFLICTO DE INTERES	POSIBLES LIMITACIONES DEL ESTUDIO		SUSPENDEN TRATAMIENTO DURANTE EL SEGUIMIENTO	POTENCIALES FACTORES DE CONFUSIÓN	
SCALE, 2015	No	80% Mujeres blancas, media edad: 41 a 48 años, obesidad II	2,7	3,5	Subrogada: el cambio de peso.	Intervención estilo de vida/asesoramiento nutricional y actividad física.	Patrocinado industria farmacéutica.	Los valores faltantes se imputaron utilizando el método de última observación arrastrada para las mediciones realizadas después del inicio.	Los resultados se presentan solo si se demostró un efecto.	Intervención 28% y control 35,6%	Incluye mujeres con sobrepeso sin estratificar.	
STEP-1, 2021	No	74% Mujeres blancas no hispana o latina, media 45 años, obesidad II	6,2	5,5	Subrogada: pérdida peso de >5%/cambio % peso.	Intervención estilo de vida/asesoramiento nutricional y actividad física.	Dirigido y patrocinado industria farmacéutica.	Comparación grupos: faltan hormonas, flos, paeses; resultados: cuantos pacientes terminan con 1/2 dosis.	No se ha calculado el tamaño muestral para el estudio de los cambios de la composición corporal mediante absormetría, es una variable secundaria.	Intervención 18,0% y control 22,2%	Incluye mujeres con sobrepeso sin estratificar.	
STEP-3, 2021	No	81% Mujeres blancas no hispana o latina, media 45 años, obesidad II	5,7	7,4	Subrogada: pérdida peso de >5%/cambio % peso.	Intervención estilo de vida/asesoramiento nutricional (dieta intensiva) y actividad física. Además de terapia conductual.	Dirigido y patrocinado industria farmacéutica.	Comparación grupos: faltan hormonas, flos, paeses; resultados: cuantos pacientes terminan con 1/2 dosis.	Los datos faltantes se imputaron utilizando el método de última observación arrastrada para las mediciones realizadas después del inicio.	Intervención 17,0% y control 18,6%	Incluye mujeres con sobrepeso sin estratificar.	
STEP-5, 2022	No	78% Mujeres blancas, media 47 años, obesidad II	No consta	No consta	Subrogada: pérdida peso de >5%/cambio % peso.	Intervención estilo de vida/asesoramiento nutricional y actividad física.	Patrocinado industria farmacéutica.	Los valores faltantes se imputaron utilizando el efecto promedio del tratamiento para el período de tratamiento en todos los participantes	Cambian las escalas en las graficas de efectos adversos para que parezcan casi imperceptibles cuando están llegando al 50% de las personas tratadas con semaglutida.	Intervención 23,68% y control 38,82%	Incluye mujeres con sobrepeso sin estratificar.	
SURMOUNT-3, 2023	No, necesitan a 300 en cada grupo para una potencia estadística del 90%	63% Mujeres blancas, media 48 años, obesidad II*	5,7	7,4	Subrogada: pérdida peso de >5%/cambio % peso.	Intervención intensiva sobre estilo de vida/asesoramiento nutricional y actividad física.	El patrocinador (Eli Lilly) contribuyó al diseño del estudio, supervisó la realización del estudio y proporcionó redacción médica y apoyo editorial para este artículo.	La aleatorización es posterior al tratamiento: intervenciones sobre estilos de vida, tras el que se pierden 227 pacientes que podrían ser los menos motivados.	Los datos faltantes se imputaron utilizando el método de última observación arrastrada para las mediciones realizadas después del inicio.	La dosis alcanzada puede ser de 10 o 15 mg, pero no se especifica ni se estratifica por esta variable.	Intervención 21,3% y control 30,5%	Incluye mujeres con sobrepeso sin estratificar.
ENSAYOS RECUPERACIÓN PESO												
STEP-4, 2021	No	79% Mujeres blancas, media 48 años, obesidad II	2,7		Subrogada: el cambio de peso.	Intervención estilo de vida/asesoramiento nutricional y actividad física.	Patrocinado industria farmacéutica.	Los valores faltantes se imputaron utilizando el efecto promedio del tratamiento para el período de tratamiento en todos los participantes.		Intervención 22,9% y control 19,4%	Incluye mujeres con sobrepeso sin estratificar.	
SURMOUNT-4, 2024	No, necesitan a 300 en cada grupo para una potencia estadística del 90%	71% Mujeres blancas, media 48 años, obesidad II*	2,7		Subrogada: cambio % peso.	Intervención intensiva sobre estilo de vida/asesoramiento nutricional y actividad física.	El patrocinador (Eli Lilly) diseñó y supervisó la realización del ensayo. Los investigadores del sitio del ensayo fueron responsables de la recopilación de datos y el patrocinador llevó a cabo el monitoreo del sitio, la recopilación y el análisis de datos.	Hasta la semana 36 todos recibieron dosis de tit, por lo que los efectos secundarios del grupo placebo puede ser difícil saber diferenciar si realmente no son efecto secundario del tratamiento previo.	Se calcula el efecto medio del tratamiento de tirzepatida en relación con el placebo para todos los participantes que se habían sometido a la aleatorización, independientemente de la adherencia al tratamiento.	La dosis alcanzada puede ser de 10 o 15 mg, pero no se especifica ni se estratifica por esta variable.	Intervención 10,45% y control 17,81%	Incluye mujeres con sobrepeso sin estratificar.
ENSAYOS PESO HEAD TO HEAD												
STEP-8, 2022	No	78% Mujeres blancas, media 48 años, obesidad II	7,1	8,7 lira: 4,7 placebo	Subrogada: cambio % peso.	Intervención estilo de vida/asesoramiento nutricional y actividad física.	dirigido y patrocinado industria farmacéutica.	Sema reduce dosis si precisa y con lira netra si efectos secundarios.	Se utilizó un enfoque de imputación múltiple 16 en el que los datos faltantes se imputaron mediante muestreo de las mediciones disponibles en la semana 68 de participantes en el mismo grupo de tratamiento y con el mismo estado de finalización del tratamiento.	Porcentajes no valores absolutos y la misma importancia a variable principal que a secundarias.	Intervención: 13,0% y 27,0% control: 17,6%	Incluye mujeres con sobrepeso sin estratificar.
ENSAYOS VARIABLES FINALES												
SELECT, 2023	No	72% Hombres blancos, media 62 años, obesidad I/AM	29	28,1	Agregada: muerte cardiovascular: infarto y ACV.	Atención estándar.	Dirigido y patrocinado industria farmacéutica.	Finaliza el estudio a las 34 semanas (sobre estima resultados y minimiza efectos adversos).	Interrupción permanente del ensayo antes de tiempo por los eventos adversos.	Variable agregada efectos adversos neurológicos: control y periférico sin especificar.	Intervención 30,8% y control 24,3%	Incluye hombres con sobrepeso sin estratificar.



Tabla 4. Eficacia absoluta de aGLP1.

ENSAYOS - PESO AGLP1 VS PLACEBO											
ENSAYO	1º AUTOR	EFICACIA									
		Peso medio (Kg)	IMC medio	Pérdida peso (%)	Pérdida peso (Kg)	Pérdida 25% peso (%ptes)*	Pérdida 20% peso (%ptes)*	NNT para pérdida ≥25%	NNT para pérdida ≥10%	Cambio IMC	
SCALE	PI-Sunyer 2015	106,2 ± 21,2	38,3 ± 6,4	-5,4 (-5,8 a -5,0)	-5,6 (-6,0 a -5,0)	36,1	22,5	3	4	-1,9	
STEP-1	Wilding 2021	105,4 ± 22,1	37,8 ± 6,7	-12,44 (-13,37 a -11,51)	-12,7 (-13,7 a -11,7)	54,9	57,1	2	2	-4,61	
STEP-3	Wadden 2021	106,9 ± 22,8	37,8 ± 6,7	-10,3 (-12 a -8,6)	-10,6 (-12,5 a -8,8)	39,0	48,3	3	2	-3,8	
STEP-5	Garvey 2022	105,8 ± 20,8	38,6 ± 6,7	-12,6 (-15,3 a -9,8)	-12,9 (-16,1 a -9,8)	42,7	48,5	2	2	-4,3	
SURMOUNT-3	Wadden 2023	110,1 ± 23,9	38,7 ± 6,6	-20,8 (-23,2 -18,5)	-25,0 (-28,9 -23,2)	71	67,8	1	1	-8,9	

ENSAYO PESO SEMA VS LIRA VS PLACEBO									
ENSAYO	1º AUTOR	EFICACIA							
		Peso medio (Kg)	IMC medio	Pérdida peso (%) SEMA	Pérdida peso (%) LIRA	Pérdida peso (%) placebo	Pérdida ≥10% peso SEMA (%ptes)	Pérdida ≥10% peso LIRA (%ptes)	NNT para pérdida ≥10% peso SEMA vs LIRA
STEP-8	Rubino 2022	102,5	37	-15,0 (-17,8 to -13,9)	-6,4 (-8,2 to -4,6)	-9,4 (-12,0 to -6,8)	70,9	25,6	2

ENSAYOS RECUPERACIÓN PESO									
ENSAYO	1º AUTOR	PESO MEDIO (KG)	IMC MEDIO	DURACIÓN TRATAMIENTO INICIAL	PÉRDIDA PESO INICIAL (%)	TRATAMIENTO TRAS ALEATORIZACIÓN	CAMBIO PESO (%) GRUPO CONT	CAMBIO PESO (%) GRUPO SUSP	% PESO RECUPERADO (RESP PÉRDIDA INICIAL)
SURMOUNT-4	Aronne 2023	107,3 ± 22,3	38,4 ± 6,6	36 semanas	-20,9 ± 7,3	52 semanas	-5,5 (-6,8 a -4,2)	14 (12,6 a 15,2)	67

ENSAYOS VARIABLES FINALES												
ENSAYO	1º AUTOR	PESO MEDIO (KG)	IMC MEDIO	PÉRDIDA PESO (%)	PÉRDIDA PESO (KG)	CAMBIO IMC	DIFERENCIA, VARIABLE COMBINADA CV (%)	NNT VARIABLE COMBINADA	DIF MUERTE CV (%)	DIF % INFARTO	DIF % ICTUS	DIFERENCIA, % MUERTE CUALQUIER CAUSA

(*) Diferencia entre la proporción de pacientes que consiguen dicha pérdida de peso en el grupo intervención y en el grupo placebo.



Tabla 5. Análisis del % de eventos adversos y cálculo del NNH en cada estudio.

ENSAYO	IER AUTOR	DIARREA				VÓMITOS				DOLOR ABDOMINAL				PANCREATITIS				PATOLOGÍA VESICULAR				NEO MAMA				NEO TIROIDES				PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA				GRAVES			
		% GI	% GC	NNH	IC95%	% GI	% GC	NNH	IC95%	% GI	% GC	NNH	IC95%	% GI	% GC	NNH	IC95%	% GI	% GC	NNH	IC95%	% GI	% GC	NNH	IC95%	% GI	% GC	NNH	IC95%	% GI	% GC	NNH	IC95%				
ENSAYOS PESO VS PLACEBO																																					
SCALE	Pi-Sunyer 2015	24	12	9	7-11	19	5	7	6-9	14	9	21	15-38	0,3	0,1	414	-	2	1	61	42-123	0,4	0,2	494	-	0,1	0,0	859	-	0,1	0,2	2491	-	6	5	83,0	37-246
STEP-1	Wilding 2021	31	16	6	5-9	25	7	6	5-7	19	11	12	9-19	0,2	0,0	653	-	2	0,2	73	45-205	0,2	0,2	1298	-	0,1	0,0	1306	-	0,2	0,0	435	-	10	6	25,0	17-129
STEP-3	Wadden 2021	36	22	7	5-16	27	11	6	4-10	21	7	7	5-12	NC	NC	NC	-	3	0,0	31	19-108	0,2	0,5	-409	-	0,2	0,0	407	-	0,2	0,0	407	-	9	3	16,0	10-49
STEP-5	Garvey 2022	35	24	9	5-105	30	5	4	3-6	28	9	5	4-10	NC	NC	NC	-	3	0,0	38	-	0,0	1	-76	-	NC	NC	NC	-	6	8	-51	-	8	12	28,0	9-34
SURMOUNT-3	Wadden 2023	31	9	6	4-7	18	1	6	5-8	10	2	12	9-24	0,3	0,3	-	-	2	1	94	-	2	1	140	-	2	1	140	-	21	19	41	-	6	5	91,0	-
ENSAYOS RECUPERACIÓN PESO																																					
STEP-4	Rubino 2021	14	7	14	9-37	10	3	14	10-29	10	4	17	11-47	NC	NC	NC	-	1	1	267	-	1	0,0	178	-	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	-	8	6	48,0	18-53
SURMOUNT-4	Aspina 2023	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	-	NC	NC	NC	-	3	3	-	-
ENSAYOS PESO HEAD TO HEAD																																					
STEP-8	Rubino 2022 (sem vs lra)	28	18	10	NS	25	21	20	NS	6	4	42	NS	NC	NC	NC	-	1	3	-42	NS	1	2	-128	NS	NC	NC	NC	-	6	15	-11	-61-48	8	11	-32,0	NS
ENSAYOS VARIABLES FINALES																																					
SELECT	Liraglutid 2023	14	6	12	11-14	14	6	12	11-14	14	6	12	11-14	0,2	0,3	-	-	3	2	205	105-409	5	5	2254	-	5	5	2254	-	6	7	59	42-98	33	36	-33,0	-23 (-6,0)

GI Grupo intervención, GC Grupo control, NC No consta.
 Nota: Los datos de esta tabla proceden de ClinicalTrials.gov (excepto SELECT que no tiene resultados publicados en dicha página). SAEs proceden de estudios publicados.
 SURMOUNT-3 y SELECT no diferencian los tipos de neoplasia (DA dato agrupado) y SELECT no diferencia la patología gastrointestinal.
 Nota: NNH se ha calculado con los datos de la tabla 2 (personas que inician tratamiento) y los datos de esta tabla.



aGLP1 para la pérdida de peso

Diseño

Todos los ensayos incluidos se han desarrollado con una metodología similar. Se trata de ensayos en fase 3, aleatorizados y con diferentes grados de enmascaramiento. Las variables principales utilizadas son la pérdida de peso absoluta (kg) o relativa al peso inicial (%) y la proporción de pacientes que alcanzan una determinada pérdida de peso (5%, 10%, 15%). Como variables secundarias se han medido cambios en variables cardiometabólicas (glucohemoglobina, presión arterial sistólica o diastólica, colesterol total, HDL o LDL, perímetro abdominal, etc) y de la calidad de vida con diferentes cuestionarios.

Aunque en la mayoría de ensayos la aleatorización es 1:1, en otros está desequilibrada (2:1, 3:1). Cabe destacar que varios de los ensayos estudiados no alcanzan el tamaño muestral calculado en el protocolo necesario para hacer inferencia. El seguimiento de los distintos ensayos varía entre 56 y 104 semanas.

Según sus respectivos protocolos, los ensayos pretendían incluir población con sobrepeso u obesidad, mayor de 18 años y de cualquier sexo y edad. No obstante, la muestra mayoritariamente incluida se compuso de mujeres, de raza blanca, con una media de edad de menos de 50 años y un IMC medio correspondiente a obesidad grado II. La proporción de pacientes con sobrepeso es mínima en todos los ensayos (entre el 2,7 y el 8,7%). Por otro lado, algunos ensayos (STEP) excluyen pacientes con problemas de salud mental, frecuentemente asociados con la obesidad²⁷.

La mayoría de los ensayos compararon aGLP1 con respecto a placebo. Solo uno de los ensayos incluidos comparó la eficacia de dos aGLP1 diferentes (semaglutida

respecto a liraglutida). Ningún ensayo comparó aGLP1 con otros fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad.

Tanto en el grupo de intervención como en el grupo de control se desarrollaron intervenciones destinadas a mejorar la dieta y aumentar el ejercicio físico. Estos programas, generalmente de carácter intensivo, se basaron en técnicas de modificación de conducta y se apoyaron en otros elementos como aplicaciones.

Por último, aunque pocos pacientes abandonaron el ensayo, una proporción importante de pacientes discontinuaron la intervención, por distintas causas, tanto en el grupo intervención (entre el 10% y el 21% en los distintos ensayos) como en el grupo control (entre el 7% y el 38%). En todos los ensayos, los abandonos fueron más frecuentes en el grupo intervención (diferencia de entre un 1% y un 15%).

Eficacia

En todos los ensayos, los pacientes que recibieron el aGLP1 perdieron más peso que los pacientes tratados con placebo. La pérdida de peso con respecto a placebo fue de entre el 5,4% (liraglutida) y el 20,8% (tirzepatida). Esta diferencia fue estadística y clínicamente significativa, según el umbral de significación clínica exigido por la EMA²⁸ (pérdida de al menos 5% del peso inicial). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) para conseguir una pérdida de peso de al menos 5% fue de entre 1 (tirzepatida) y 3 (liraglutida) en los distintos ensayos; para una pérdida del 10%, entre 1 (tirzepatida) y 4 (liraglutida).

En el único ensayo en el que se han comparado distintos aGLP1, la pérdida de peso conseguida con semaglutida fue significativamente superior a la conseguida con lira-



glutida. Esta superioridad alcanzó el umbral de significación clínica (pérdida del 15,8% de peso con semaglutida vs. 6,4% con liraglutida).

En los estudios diseñados para comprobar el efecto tras la supresión del tratamiento (STEP-4²³ y SURMOUNT-4²⁴) se observa que parte del peso perdido se recupera en los meses siguientes a la suspensión del fármaco. En estos ensayos, el seguimiento se detuvo a las 48 y 52 semanas, respectivamente. Para entonces, los pacientes habían recuperado en torno a dos tercios del peso perdido.

Ninguno de los estudios incluido en este apartado evaluó el efecto de estos fármacos sobre la morbimortalidad.

Acontecimientos adversos

Aunque los ensayos tienen diseños muy parecidos, existe heterogeneidad en la forma de notificar los acontecimientos adversos. Estos eventos fueron más prevalentes y provocaron abandono con mayor frecuencia en el grupo intervención. Los más frecuentes en este grupo fueron gastrointestinales (diarrea: afecta al 24-36% de los pacientes según el estudio; vómitos: entre 18 y 30%; dolor abdominal: entre 10 y 28%) y se produjeron especialmente al comienzo del tratamiento. El número necesario de pacientes a tratar para producir un daño (Number Needed to Harm, NNH), calculado para cada uno de los estudios, fue de entre 5 y 21 para los distintos acontecimientos gastrointestinales en los diferentes ensayos.

Menos frecuentes fueron los acontecimientos adversos agrupados bajo el término sistema hepatobiliar (como colelitiasis, colecistitis, etc), que alcanzan un NNH de 31 (19-108) en el STEP-3²⁰.

Los acontecimientos adversos graves fueron también, mayoritariamente, gastrointestinales y hepatobiliares, con una frecuencia correspondiente a un NNH de entre 16 y 91 en los distintos ensayos. Otros acontecimientos adversos como pancreatitis o neoplasias fueron raros, y no parecen afectar con mayor frecuencia al grupo intervención.

Limitaciones

Una importante limitación de estos ensayos es que la demostración de eficacia se circunscribe a una variable subrogada (pérdida de peso); no se han diseñado para comprobar que dicha pérdida tiene resultados en salud (reducción de la morbimortalidad).

Por otro lado, en todos los estudios se reclutaba población mayor de 18 años de cualquier sexo, pero la pobla-

ción que finalmente participó fueron mujeres, entre un 63% y un 80%, según el estudio, con una media de edad entre 41 y 48 años. Del mismo modo, pese a que los ensayos pretenden demostrar la eficacia de los aGLP1 en sobrepeso y obesidad, la proporción de pacientes con sobrepeso es mínima: el IMC medio corresponde a obesidad grado II.

Además, no se alcanzó el tamaño muestral necesario para hacer inferencia, considerando los pacientes que finalizaron el tratamiento completo, con el riesgo de pérdida de precisión y validez que supone²⁹. Destaca especialmente la proporción de pacientes que abandonaron la intervención, lo que limita la información y podría sobreestimar la eficacia e infraestimar los acontecimientos adversos de los aGLP1.

Por último, todos los ensayos fueron patrocinados por la compañía farmacéutica propietaria de la patente del medicamento. En muchos casos, la compañía se encargó del diseño del ensayo, supervisó su realización, analizó los datos y apoyó la redacción del artículo. Una proporción importante de los autores de los artículos de los ensayos tiene conflictos de interés significativos con la farmacéutica patrocinadora del ensayo.

aGLP1 para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Diseño

El ensayo SELECT²⁶ es un estudio de fase 3, aleatorizado, con triple ciego que comparó semaglutina subcutánea frente a placebo. La variable principal es una variable combinada compuesta por muerte por causa cardiovascular, ictus o infarto.

La aleatorización fue 1:1. El tamaño muestral se calculó en base a la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Se necesitaban 1.225 eventos para tener una potencia estadística de un 90% y se alcanzaron sumando los 569 de los 8.803 pacientes (6,5%) del grupo de semaglutina y los 701 de los 8.801 pacientes (8,0%) del grupo de placebo. El seguimiento medio fue de 3,3 años.

Se incluyó población con un IMC ≥ 27 kg/m², mayor de 45 años y de cualquier sexo con diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica sintomática. Durante el seguimiento, discontinuaron la intervención un 27% y un 24% de los pacientes de los grupos intervención y placebo, respectivamente.

La muestra mayoritariamente incluida en el estudio fueron hombres de raza blanca, con una edad media de 62 años y con antecedentes de infarto de miocardio. El IMC



medio de los pacientes incluidos corresponde a obesidad grado I. Destaca, en comparación con los ensayos previamente citados, la proporción de pacientes con sobrepeso (29%). En este caso se excluyeron, entre otros, los pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV y con trastornos psiquiátricos severos.

En el ensayo, se comparó semaglutida vía subcutánea con placebo, en este caso sin intervención en estilos de vida más allá de los consejos recomendados en la práctica clínica habitual (intervención no intensiva).

Eficacia

El tratamiento con semaglutida durante $39,8 \pm 9,4$ meses redujo un 20% el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (HR = 0,80; 0,72 a 0,90). La reducción absoluta de la variable principal combinada fue de un 1,5%, lo que corresponde a un NNT para reducir un evento de 67 (44 a 143) durante 3,3 años. La diferencia en la primera de las variables secundarias (mortalidad cardiovascular) no resultó estadísticamente significativa, por lo que, siguiendo un análisis jerárquico, no se calculó la significación estadística del resto de variables, tampoco para cada uno de los componentes de la variable por separado. En cualquier caso, los resultados observados son consistentes con el de la variable agregada.

Acontecimientos adversos

Al igual que en los ensayos sobre diabetes, destacan los problemas gastrointestinales, que son los que con mayor frecuencia producen el abandono del tratamiento. La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento fue algo mayor en el grupo intervención que en el control (26,70% y 23,70%, respectivamente). Las causas de estos abandonos fueron, principalmente, los eventos adversos, cuya incidencia en el grupo intervención duplicó la del grupo control (16,6% y 8,2%, respectivamente).

En el ensayo SELECT²⁶, los acontecimientos adversos graves son más frecuentes en el grupo placebo (aumento absoluto de la incidencia del 3%). Este resultado puede deberse a que se incluyeron como acontecimientos adversos variables cardiovasculares estudiadas también en los resultados de eficacia. En este sentido, destaca la mayor frecuencia de eventos adversos hepatobiliares en los pacientes tratados con semaglutida (2,8% vs 2,3%). Por el contrario, en el grupo de semaglutida se encontró una menor incidencia de acontecimientos como infecciones, alteraciones del sistema nervioso central y periférico y procedimientos médicos y quirúrgicos

Limitaciones

Por un lado, la población incluida estaba compuesta, mayoritariamente, por hombres de raza blanca con obesidad grado I que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. El abandono de la intervención durante el seguimiento fue superior al 20%.

Aunque, a diferencia de los ensayos anteriores, las variables son clínicamente relevantes (en lugar de subrogadas), se ha usado una variable combinada, que puede favorecer una sobreestimación de la eficacia. Pese a que la variable principal resulta significativa, no se extiende el análisis de significación a las variables individuales ni a las secundarias, aspecto que limita la información del ensayo.

El ensayo fue diseñado y patrocinado por la compañía farmacéutica productora, que también revisó el manuscrito. Además, varios de los autores son empleados de este laboratorio y otros autores tienen diferentes relaciones comerciales con compañías farmacéuticas.

Discusión

Los aGLP1 han demostrado su eficacia para la pérdida de peso en pacientes con obesidad en varios ensayos clínicos. Esta pérdida de peso alcanza el umbral definido como clínicamente significativo (pérdida $\geq 5\%$ del peso inicial), supera el umbral del 10% en una proporción importante de los pacientes, y se mantiene mientras continúa el tratamiento.

Dos metanálisis recientes apoyan la eficacia de los aGLP1 para la pérdida de peso en pacientes con obesidad. Con respecto a placebo, los aGLP1 producen una pérdida de peso media de 5,3 kg (4,2 a 6,5)³⁰ o del 5,8% (5,3% a 6,3%)³¹. En comparación con otros fármacos, mediante comparaciones indirectas, parece que los aGLP1 son uno de los grupos más eficaces (junto con la fentermina-topiramato, fármaco no comercializado en España)³¹. Ninguno de estos estudios incluyó la tirzepatida.

Por otro lado, en el único ensayo publicado hasta ahora que evaluó morbilidad y mortalidad, en un contexto de prevención secundaria, el tratamiento con semaglutida durante 3 años produjo una reducción absoluta del riesgo de la variable combinada de morbimortalidad cardiovascular (muerte por causa cardiovascular, infarto o icтус) del 1,5%. El efecto más importante de la semaglutida parece ser la reducción de infartos no fatales, aunque, individualmente, los componentes de la variable combinada no son estadísticamente significativos. Tampoco alcanza la significación estadística la reducción de la mortalidad por cualquier causa.



Aunque la construcción de la variable combinada utilizada es aceptable, no escapa de la incertidumbre que comportan, por definición, este tipo de variables. En primer lugar, la gravedad de las variables individuales incluidas no es equivalente: el pronóstico funcional de un ictus es muy diferente al de un infarto, y ambos son cualitativamente diferentes a sufrir la muerte.

En cualquier caso, pese a estas puntualizaciones, el SELECT²⁶ es un estudio importante, pues constituye el único ensayo que ha demostrado la eficacia de aGLP1 en variables clínicamente relevantes (y no subrogadas) en población no diabética. Aun así, queda pendiente de aclarar si estos resultados se deben a un efecto independiente de la semaglutida o si, por el contrario, son atribuibles por completo a la pérdida de peso. El ensayo SELECT habría sido una buena oportunidad de estudiarlo pero, a diferencia del resto de ensayos, no se aplicó en el grupo control una intervención intensiva en estilos de vida³².

Si profundizamos en el asunto de las variables subrogadas, y retomando los ensayos sobre pérdida de peso, cabe discutir la relevancia clínica de la pérdida conseguida con estos fármacos. Aunque los resultados son robustos, y proceden de estudios bien diseñados, la pérdida de peso no deja de ser una variable subrogada (sustituta o intermedia) de lo que realmente interesa conseguir: mejorar la salud y retrasar la enfermedad y la muerte.

La reducción en la gravedad de la obesidad que consiguen los aGLP1 es, en general, modesta. En la mayoría de ensayos clínicos el IMC medio de los participantes corresponde a una obesidad grado II. Pese a la pérdida de peso conseguida, la liraglutida no modifica la gravedad de la obesidad (es decir, continúan, de media, con obesidad grado II); los pacientes con semaglutida cambiaron a obesidad grado I. La tirzepatida es el único fármaco que ha demostrado revertir un IMC medio de obesidad grado II a un IMC medio que corresponde a sobrepeso.

Por otro lado, en estos ensayos, se hace referencia al umbral «clínicamente significativo» de la pérdida de peso, situada en el 5% del peso inicial, criterio que exige la EMA para la aprobación de este tipo de fármacos²⁸. Sin embargo, la evidencia que apoya el umbral del 5% se sustenta únicamente en variables subrogadas (colesterol, presión arterial, HbA1c, etc.)^{33,34}, por lo que cabría cuestionar su verdadera significación clínica. De hecho, los resultados del ensayo SELECT²⁶ apoyan esta consideración. En él, participantes de alto riesgo (obesos, con enfermedad cardiovascular establecida) perdieron una media del 8,5% de su peso inicial y, pese a ello, la reducción absoluta del riesgo de eventos cardiovasculares fue modesta.

Por lo tanto, es lógico suponer que una pérdida menor de peso en pacientes con mejor salud basal producirá beneficios aún más pequeños, es decir, para alcanzar un mínimo beneficio, será necesario tratar a muchas más personas durante más tiempo. En definitiva, hay argumentos para discutir el umbral clínico utilizado en los ensayos y, consecuentemente, para reinterpretar las conclusiones de los estudios de aGLP1. En cualquier caso, a estas limitaciones se añade la reversión de la pérdida de peso en cuanto el tratamiento se abandona.

Con respecto a la metodología de los ensayos analizados en este boletín, aunque el diseño y la ejecución de los ensayos es aceptable, algunas limitaciones podrían reducir su validez interna. En la mayoría de ellos, si consideramos los pacientes que realmente continúan con la intervención, no se alcanza el tamaño muestral requerido para poder hacer inferencia estadística. Además, en varios ensayos la aleatorización es 2:1 y en uno es 3:1, estrategia que, en ocasiones, puede reducir la validez interna de los estudios clínicos³⁵.

La validez externa de los ensayos también puede verse comprometida, por diversos aspectos. En la mayoría de los estudios sobre pérdida de peso existe una sobrerrepresentación de las mujeres, en edad media de la vida, con obesidad grado II. La proporción de pacientes con sobrepeso fue mínima en todos los ensayos por lo que sus resultados no pueden extrapolarse a esta población.

A todo ello se añaden otras limitaciones de la aplicabilidad, como la ausencia de estratificación de los resultados (por edad, sexo, IMC, etc.), lo que impide conocer la eficacia en grupos relevantes de pacientes. Destacan, dentro de estos grupos, los pacientes mayores de 65 años, en los que los efectos perjudiciales del exceso de peso aparecen con cifras de IMC mayores que en pacientes más jóvenes⁶.

Por último, una proporción considerable de las personas con obesidad no reciben la intervención en hábitos de vida que recibieron ambos grupos, especialmente en su versión intensiva³⁶. La efectividad del fármaco como intervención aislada en la población heterogénea de nuestras consultas probablemente será inferior a la reportada en los ensayos.

Una importante limitación de los ensayos es la elevada proporción de pacientes que abandonan el tratamiento. Además, el abandono es más frecuente en el grupo de intervención que en el control. Esto reduce la confianza en los datos de eficacia y seguridad, y puede sobreestimar la primera (sesgo del superviviente, método de imputación de datos faltantes) e infraestimar la segunda. Otros factores han podido potenciar la infraestimación de acontecimientos adversos: división en múltiples sub-



grupos, escaso tiempo de tratamiento y de seguimiento tras suspenderlo.

Con frecuencia, los abandonos del tratamiento están relacionados con los acontecimientos adversos. Destaca la alta frecuencia de acontecimientos adversos gastrointestinales encontrada en todos los estudios (sobre todo, diarrea, vómitos y dolor abdominal). La proporción de pacientes que sufrieron acontecimientos adversos graves, mayoritariamente gastrointestinales y hepatobiliares, es elevada, con un NNH de entre 16 y 91 en distintos ensayos.

Otros acontecimientos adversos como pancreatitis o neoplasias fueron infrecuentes en los ensayos, lo que impide extraer conclusiones firmes. No obstante, y aunque el riesgo absoluto es pequeño, en estudios observacionales se ha encontrado que los aGLP1 multiplican por 9 el riesgo de sufrir pancreatitis³⁷.

Por otro lado, en estudios preclínicos se ha constatado que los tumores de células C de tiroides son un efecto de clase de los aGLP1³⁸. Por el contrario, a nivel clínico, en una cohorte numerosa con un seguimiento medio de 4 años, el tratamiento con aGLP1 para la diabetes no se relacionó con una mayor incidencia de cáncer de tiroides³⁹. En cualquier caso, dada la asociación encontrada en estudios previos de casos y controles⁴⁰, el hecho de que las dosis utilizadas en las preparaciones para obesidad son mayores a las utilizadas para diabéticos y el tiempo de latencia necesario para desarrollar este tipo de acontecimientos adversos, la incidencia de cáncer debe ser monitorizada.

Los aGLP1 se han asociado también con otros acontecimientos adversos, producto de su efecto en la motilidad gastrointestinal, como gastroparesia, obstrucción intestinal o complicaciones durante la anestesia³⁷. Con respecto a los acontecimientos adversos psiquiátricos, pese a las alertas⁴¹ emitidas en el verano de 2023, la EMA ha descartado recientemente la relación de estos agentes con tendencias autolíticas⁴².

Por otro lado, la recuperación del peso perdido en aquellos pacientes que suspenden el tratamiento podría acarrear un peor pronóstico con respecto a quienes nunca recibieron el fármaco. La pérdida de peso que inducen los aGLP1, según datos recogidos mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en subgrupos de estos ensayos, procede tanto de masa magra como de masa grasa, la segunda en mayor proporción. Aun así, esta pérdida de masa magra equivale, como mínimo, a una década de envejecimiento, y la disminución de masa muscular (sarcopenia, fragilidad) está fuertemente relacionada con morbilidad⁴³.

Tras finalizar el tratamiento, es poco probable que la recuperación del peso perdido se deba a incrementos de la masa muscular⁴³. Por lo tanto, tras el tratamiento con aGLP1, un paciente podría, con el mismo peso, aumentar su proporción de masa adiposa, con las consecuencias adversas que ello acarrea, que se sumarían a los efectos perjudiciales de la pérdida de masa muscular. En estos casos, el tratamiento con aGLP1 podría tener un efecto neto perjudicial, algo que debe estudiarse dada la elevada proporción de abandonos tanto en los ensayos clínicos como en vida real⁴⁴. En cualquier caso, se ha sugerido que el ejercicio podría modular estos cambios, reduciendo la pérdida magra durante el tratamiento con aGLP1 y la recuperación grasa tras su suspensión^{43,45}.

Aunque la experiencia de uso de los aGLP1 en pacientes con diabetes tipo 2 parece señalar que se trata de medicamentos seguros, estos datos no deberían extrapolarse automáticamente a las nuevas indicaciones. Las dosis utilizadas para la pérdida de peso son mayores y el perfil de paciente es distinto, por lo que deberán monitorizarse con detalle los acontecimientos adversos. Sobre todo, deberán vigilarse los acontecimientos adversos infrecuentes (y que, por lo tanto, no se detectan en los ensayos clínicos), aquellos con elevada latencia y los resultados de pacientes que recuperan el peso perdido tras utilizar aGLP1.

Por último, la falta de independencia en la investigación biomédica reduce considerablemente la confianza en los resultados⁴⁶. En este sentido, cabe destacar que todos los ensayos analizados han sido patrocinados por la compañía farmacéutica propietaria de la patente de los fármacos estudiados. Además, en un área terapéutica con un mercado potencial de miles de millones de personas, los incentivos para extender la prescripción lo máximo posible y lo antes posible son poderosos.

En definitiva, los aGLP1 analizados, dentro de las indicaciones estudiadas y conforme se resuelvan las distintas incertidumbres analizadas en este boletín, podrían ocupar un lugar en la caja de herramientas para el manejo de determinados casos de obesidad, o para mejorar el pronóstico en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, tal y como se desarrollará más adelante.

No obstante, diversos factores sociales pueden fomentar una utilización inadecuada de los aGLP1 por motivos ajenos a la salud, ya que la obesidad es un factor de riesgo con implicaciones muy diferentes a otros como la hipertensión o la hipercolesterolemia. Por otro lado, la conceptualización de la obesidad con la que se están promocionando estos fármacos podría suponer, paradójicamente, un obstáculo en el abordaje etiológico de la epidemia. La relevancia de todos estos factores merece un análisis detallado.



La obesidad en contexto: mucho más que salud

A diferencia de otros factores de riesgo, el exceso de peso es una característica observable⁴⁷, por lo que su consideración trasciende el ámbito médico y se relaciona íntimamente con la estética y otros ideales y convenciones sociales. Por un lado, valores relacionados con el sistema económico (ética protestante del trabajo, mito de la meritocracia, etc.) fomentan la concepción de que las personas con sobrepeso u obesidad lo son por pereza o ausencia de disciplina^{47,48}. A su vez, la presión estética para lograr un cuerpo ideal inalcanzable (y excesivamente delgado), que afecta desproporcionadamente a las mujeres⁴⁹, juzga la obesidad desde la aversión y el rechazo. Encontramos aquí diversos factores que pueden promover el tratamiento con aGLP1 por motivos ajenos a la salud.

Esta estigmatización de las personas obesas, *weight bias* o «gordofobia» (actitudes, creencias, asunciones y juicios negativos relacionados con el peso⁴⁷) alcanza ámbitos como la asistencia sanitaria, el empleo, la educación o las relaciones interpersonales⁵⁰. Lejos de ayudar, la gordofobia aumenta el riesgo de trastornos mentales (estrés, depresión, ansiedad, e incluso tendencias auto-líticas), fomenta conductas problemáticas que podrían empeorar el exceso de peso (atracones, evitar la práctica de ejercicio) y podría tener consecuencias directas en la salud física^{47,48,51}. La estigmatización en el sistema sanitario, a su vez, afecta a la calidad de la asistencia, a su continuidad y a la adherencia al tratamiento⁵¹.

Esta perspectiva estigmatizante está muy relacionada con el debate sobre las causas de la obesidad, que se ha reavivado con el advenimiento de los aGLP1. A su vez, esta discusión está muy relacionada con las estrategias propuestas para combatir la epidemia⁵. Si el balance energético positivo es la causa de la obesidad, tal y como se ha explicado en la introducción, es preciso localizar las causas de la causa, los *drivers*: ¿qué factores explican el aumento de los comportamientos que conducen a un balance energético positivo en las últimas décadas?

La biología no puede ser la respuesta, dado que no ha sufrido un cambio sustancial tan rápidamente⁵². El grueso del debate se mueve, entonces, entre dos posiciones contrapuestas en la atribución del comportamiento humano: el enfoque individualista que sitúa la responsabilidad predominantemente en el individuo, y la perspectiva estructural o sistémica que señala factores ambientales y sociales⁵.

El enfoque individualista recurre a conceptos como el libre albedrío o la responsabilidad de la propia conducta⁵. Los comportamientos que conducen a la obesidad serían decisiones tomadas libremente y, por lo tanto, res-

ponsabilidad (y culpa) de la persona obesa. Esta perspectiva está muy relacionada con el estigma asociado a la obesidad explicado anteriormente⁵⁰. Sin embargo, internalizar las causas del comportamiento sólo desplaza la cuestión, que todavía debe ser explicada⁵³: ¿por qué ahora se toman estas decisiones más frecuentemente que antes?

Por el contrario, la perspectiva estructural señala que distintos factores ambientales, mediante su influencia sobre vulnerabilidades biológicas, psicológicas y socioeconómicas, fomentan los comportamientos que causan y mantienen la obesidad⁵. Esta perspectiva permite estudiar los cambios contextuales que se han producido en las últimas décadas y que, por lo tanto, permitirían explicar la epidemia de la obesidad.

Aunque influyen factores relacionados con la movilidad o el urbanismo^{52,54}, que fomentan el sedentarismo, los *drivers* más importantes se encuentran en el sistema alimentario⁵⁴. Incluyen un aumento de la oferta de alimentos ultraprocesados hipercalóricos, sabrosos y baratos, la mejora de los sistemas de distribución que hacen que este tipo de alimentos sean opciones accesibles y cómodas y un marketing alimentario más extenso e incisivo⁵⁴.

En suma, en las últimas décadas se ha modificado el contexto para mermar la capacidad de decisión, de forma que sea cada vez más cómodo (gracias a la publicidad, su disposición en los supermercados, su bajo precio, su escasa necesidad de elaboración, etc.) y gratificante (productos altos en azúcares, sal y aditivos; bajos en saciantes como proteínas y fibra) consumir alimentos ultraprocesados^{52,54}.

A su vez, estos hábitos favorecen el rechazo a la intervención gubernamental en el sistema alimentario y otros factores (como la regulación del transporte privado, por ejemplo)⁵⁴. El éxito de los ultraprocesados produce enormes beneficios para la industria alimentaria, que se ve incentivada a perpetuar y perfeccionar la producción y marketing de estos productos, así como el *lobby* contra la regulación gubernamental⁵⁴.

Como ocurre en otras situaciones relacionadas con la salud, los efectos de este ambiente obesogénico están modulados por diversos determinantes sociales como la economía, la educación, las características del barrio y la comunidad, etc. Así, independientemente de otros factores clínicos o demográficos, en las personas con dificultades socioeconómicas la obesidad no solo es más frecuente sino también más grave⁵⁵. En Navarra, la prevalencia de obesidad es hasta un 53% mayor en la población situada en el tramo inferior de ingresos (prevalencia del 11,3% en rentas bajas que perciben renta garantizada vs 7,4% en rentas mayores)⁵⁶.



¿Debemos definir la obesidad como una enfermedad?

Como hemos visto, podríamos afirmar que el exceso de peso es la respuesta normal de las personas al contexto obesogénico en el que se encuentran^{5,52}. Pese a ello, los aGLP1 llegan de la mano de movimientos que proponen que la obesidad pase a considerarse una enfermedad médica⁵⁷. Aunque se argumenta que esta definición permitiría dedicar más y mejores recursos al trastorno y disminuir el estigma asociado^{57,58}, hay motivos para creer lo contrario.

Por un lado, la clasificación de la obesidad como enfermedad no es necesaria para que reciba recursos, al menos en países con estado del bienestar⁵⁸. El supuesto efecto beneficioso sobre el estigma se basa en meras especulaciones. De hecho, podría incluso aumentar, ya que supondría clasificar el trastorno como una situación patológica, desviada de la norma⁵⁸. Por otro lado, la definición de la obesidad como enfermedad médica podría favorecer las explicaciones biogenéticas⁵⁹, lo que supondría desplazar la atención del contexto obesogénico causante de la epidemia.

Por último, esta definición biomédica de la obesidad, junto a ciertos factores sociales revisados (estigma, estética, género, etc.), comparten una última consecuencia: fomentar el sobretratamiento farmacológico del exceso de peso. Efectivamente, la obesidad constituye un factor de riesgo, especialmente en sus grados II y III. Por el contrario, como hemos visto, el sobrepeso parece tener un efecto nulo sobre la mortalidad, y el riesgo que confiere la obesidad grado I es modesto^{6,58}. La enorme mayoría de las personas con exceso de peso nunca sufrirán enfermedades asociadas y vivirán lo mismo que las personas con peso normal⁵⁸. La definición de la obesidad como enfermedad elimina estos matices, y fomenta la sobreestimación de los riesgos del exceso de peso que ya produce la estigmatización⁴⁷.

La explicación de la proliferación de las discusiones acerca de la naturaleza de la obesidad quizá no se encuentre en la literatura médica sino, de nuevo, en los determinantes sociales de la salud, en este caso en los comerciales. En las últimas décadas, el enfoque de diversos problemas de salud se ha redirigido para maximizar los beneficios de compañías y accionistas, a través de su influencia en la ciencia, en muchas ocasiones recurriendo a la perspectiva individualista previamente explicada⁶⁰.

Con los aGLP1, la estrategia se repite⁶¹. En España, por ejemplo, un 61% de la población de entre 25 y 64 años tiene sobrepeso u obesidad y, por lo tanto, podrían considerarse candidatos para el tratamiento con aGLP1³. No obstante, un 39% corresponde a sobrepeso, y solamente el 5,2% de la población sufre obesidad grado II o ma-

Durante el tratamiento con aGLP1, la pérdida de peso se detiene a los 12-18 meses y se revierte si se abandona el fármaco.

yor³. La definición del exceso de peso como enfermedad determina la cuota de mercado, y abre la puerta al tratamiento de miles de millones de personas en todo el mundo.

Probablemente, esto explica el generoso patrocinio que las compañías productoras de aGLP1 ofrecen a los líderes de opinión (en inglés, *Key Opinion Leader*, KOL) que dirigen estas discusiones, y a los congresos y eventos de formación médica continuada donde se desarrollan⁶¹. En estos círculos, sin detenerse en las incertidumbres analizadas en este boletín, se defiende el tratamiento de casi la mitad de la población con aGLP1 de por vida como solución a la epidemia de la obesidad⁶¹. Sin embargo, tal y como se ha explicado, el balance beneficio-riesgo aparentemente positivo de los aGLP1 en los ensayos clínicos publicados hasta ahora podría dejar de serlo si se administran a población con mejor salud.

El papel de los aGLP1 para la pérdida de peso: aún por definir

Los análisis sobre coste-efectividad contradicen las citadas expectativas a nivel social, y los alejan incluso de constituir una herramienta clínica útil en el paciente individual. Durante el tratamiento con aGLP1, la pérdida de peso se detiene a los 12-18 meses y, como hemos visto, se revierte si se abandona el fármaco. Además, datos sobre utilización en vida real señalan una pobre adherencia al tratamiento un año después de iniciarlo⁴⁴. Estos factores, entre otros, explican los resultados de los modelos de coste-eficacia a cinco años, donde la cirugía bariátrica (gastroplastía en manga en el modelo citado) es superior a la semaglutida. Por último, el coste de estas medicaciones es desmesurado: para alcanzar la equivalencia con la cirugía, el precio de la semaglutida debería reducirse a un tercio del actual⁶².



Por todo ello, el papel de los aGLP1 en la asistencia de las personas con obesidad está todavía por definir. Dado el análisis de coste-efectividad presentado, el papel de los GLP1 podría circunscribirse a fomentar la pérdida inicial de peso durante 12-18 meses, con reintroducciones puntuales si fuera necesario, en programas integrales con intervención de estilos de vida y en factores estructurales⁶³. En este sentido, el NICE recomienda utilizar la semaglutida en personas con un IMC ≥ 35 que sufran al menos una comorbilidad relacionada con el peso (o IMC ≥ 30 con criterios de gravedad), durante un máximo de dos años, solamente si forma parte de un programa multidisciplinar de pérdida y mantenimiento de peso⁶⁴. Estas recomendaciones contrastan con las de una Guía de Práctica Clínica recientemente publicada en España. La guía GIRO, promovida por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), ha sido elaborada en colaboración con otras sociedades médicas y con una asociación de pacientes. Se compone de 32 recomendaciones adaptadas de una guía canadiense de 2020 y 89 recomendaciones nuevas, diseñadas tras una revisión sistemática, mediante metodología GRADE.

Esta guía propone una estrategia de tratamiento farmacológico más intensiva que la del NICE. Proponen iniciar fármacos para la pérdida de peso en personas con un IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² si sufren complicaciones relacionadas con la adiposidad. Además, recomiendan mantener el tratamiento a largo plazo. Destaca también la escasa mención a las limitaciones de los aGLP1, pese a la incertidumbre que acompaña cualquier novedad farmacológica.

Otra limitación importante de la guía GIRO tiene que ver con su independencia editorial. Por un lado, la guía no incluye la declaración de conflictos de interés de los autores. Además, un análisis reciente sobre los pagos a profesionales sanitarios en España apunta a que varios directivos de la SEEDO son KOL financiados principalmente por Novo Nordisk (que también financia la sociedad y el desarrollo de la guía GIRO) y Eli Lilly⁶⁵.

La perspectiva del NICE, que propone un umbral de IMC superior al sugerido en los ensayos clínicos para recibir tratamiento, parece la más adecuada en el momento actual. Resulta fundamental ajustar la prescripción de aGLP1 para la pérdida de peso a aquellos pacientes en los que el balance beneficio-riesgo sea más favorable: obesidad grave, obesidad con comorbilidades y prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Dadas las incertidumbres que todavía rodean a los aGLP1, considerando el análisis salubrista de la obesidad, y con el fin de evitar el sobretreatmento, no creemos justificada su utilización en sobrepeso, y quizá tampoco en obesidad clase I sin comorbilidades.

El NICE recomienda utilizar la semaglutida en personas con un IMC ≥ 35 con comorbilidades (o IMC ≥ 30 con criterios de gravedad), durante un máximo de dos años, solamente si forma parte de un programa multidisciplinar de pérdida y mantenimiento de peso.

La necesidad de ajustar la indicación de tratamiento es acuciante por otros motivos. El desabastecimiento de las presentaciones de aGLP1 para la diabetes tipo 2, se ha debido, en gran parte, al aumento de su uso para la pérdida de peso fuera de indicación según ficha técnica, tanto en el sector público como en el privado, quizá con mayor frecuencia en el segundo⁶⁶. De hecho, estos fármacos se están promocionando y prescribiendo abiertamente desde la medicina estética⁶⁷.

Además, Wegovy[®] ha llegado al mercado antes de que se hayan solucionado los problemas de abastecimiento de Ozempic[®], pese a que la compañía productora, el principio activo, la vía de administración e, incluso, algunas dosificaciones, son exactamente las mismas. Este sinsentido desde el punto de vista médico quizá podría comprenderse si adoptamos, de nuevo, una perspectiva comercial.

En los diversos determinantes del desvío de aGLP1 para la pérdida de peso con la consecuente escasez para el tratamiento de pacientes diabéticos parecen coincidir, de nuevo, inequidad clínica y de clase: el uso estético o cuasi-estético despoja a los pacientes diabéticos de beneficios en salud demostrados. Cincuenta y tres años después de su definición, la ley de cuidados inversos⁶⁸ sigue operando: las intervenciones médicas, especialmente aquellas más nuevas y costosas, alcanzan de forma desproporcionada a la población con mejor posición socioeconómica y, por lo tanto, generalmente con mejor salud⁶⁶.



Como hemos visto, el NICE condiciona la prescripción de aGLP1 a la participación en un programa multidisciplinar de pérdida y mantenimiento de peso. Tal y como se ha descrito anteriormente, el acceso a este tipo de programas es limitado. Actualmente, la mayoría de intervenciones en hábitos de vida se producen en las consultas de los profesionales de la Atención Familiar y Comunitaria. Las condiciones de trabajo en los centros de salud impiden muchas veces que las intervenciones se acerquen al estilo intensivo recomendado. El primer paso para mejorar la atención de los pacientes con obesidad y mejorar el acceso a estos programas debería ser el fortalecimiento y la dotación adecuada de recursos de la Atención Primaria. La derivación a unidades especializadas debería reservarse para los casos más graves o refractarios, y no como única opción por falta de tiempo o recursos en los centros de salud.

Aunque trasciende los objetivos de este boletín, la intervención en hábitos de vida que realizamos en consulta debe alejarse del «coma menos y muévase más», es decir, del tradicional consejo simple, autoritario y uniforme. Como cualquier intervención, las recomendaciones sobre estilos de vida pueden tener resultados adversos. En este contexto, podríamos fomentar el seguimiento inadecuado de dietas o de métodos para el control de peso, y provocar una agudización de la insatisfacción corporal que provoca el ya citado ideal de belleza inalcanzable⁶⁹. Todos ellos son factores de riesgo específicos para desarrollar trastornos de la conducta alimentaria, cuya incidencia está en aumento desde hace décadas⁷⁰.

Para la intervención en estilos de vida, un enfoque basado en el respeto a la persona, que considere las peculiaridades de cada situación y las preferencias individuales, y se apoye en los principios de la modificación de conducta, probablemente sea mucho más eficaz y seguro. Mediante la interacción entre profesional y paciente buscaríamos crear un contexto que acerque el comportamiento del segundo hacia sus objetivos en salud. Desde este enfoque, mediante la perspectiva privilegiada de la Atención Familiar y Comunitaria y contando con el apoyo de otros profesionales (de la psicología y de la nutrición, principalmente), se debe buscar mejorar la alimentación y aumentar la práctica de ejercicio.

El tratamiento etiológico se encuentra aguas arriba; cambiemos el foco

En cualquier caso, aunque consigamos asegurar la accesibilidad a las intervenciones intensivas en estilos de vida, y aunque se prescriban aGLP1 a los subgrupos de pacientes que más se beneficiarían, es esencial recordar que la epidemia de la obesidad no mejorará sin atender los factores estructurales responsables. De hecho, como hemos visto, podría incluso empeorar si se adop-

Resulta fundamental ajustar la prescripción de aGLP1 para la pérdida de peso a aquellos pacientes en los que el balance beneficio-riesgo sea más favorable: obesidad grave, obesidad con comorbilidades y prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.



ta la perspectiva biomédica que premia la promoción de los aGLP1.

En un contexto diseñado para condicionar el comportamiento, las intervenciones centradas en la modificación de las decisiones individuales (educación, apelación a la responsabilidad, etc.) difícilmente podrán contrarrestar la situación⁵.

A su vez, los determinantes sociales de la obesidad no podrán modificarse sin intervención política, las medidas más eficaces y coste-efectivas⁵. Los gobiernos, a partir del enfoque de la salud en todas las políticas, deben liderar la investigación, financiación e implementación de acciones sistemáticas para modificar los determinantes de la obesidad⁵⁴. Medidas como la restricción de la publicidad de ultraprocesados dirigida a niños y niñas, la regulación de la calidad nutricional, el etiquetado de los alimentos en base a su composición o el gravamen de bebidas azucaradas pueden servir como aproximaciones iniciales⁵.

El entusiasmo por los aGLP1, quizá por ahora desproporcionado, probablemente se explique mejor desde la estética, el estigma, la rentabilidad comercial y los conflictos de interés que desde un análisis clínico imparcial

y ponderado. Es importante no perder el foco: el objetivo no es el peso, sino la salud. Intervenciones como las citadas, lideradas desde la salud pública, beneficiarían a prácticamente toda la población⁶⁶, víctima de los efectos perjudiciales de los ultraprocesados independientemente de su peso⁷¹. En este sentido, al análisis coste-efectividad descrito anteriormente habría que añadir el coste-oportunidad que supondría destinar una proporción excesiva de la atención y los recursos a los aGLP1, fármacos que recibirá una minoría de pacientes y que beneficiará a una proporción aún menor.

Para cuando llegan a nuestras consultas, los pacientes hace tiempo que han caído al arroyo de las conductas perjudiciales; muchos se hunden ya en el río de la enfermedad⁷². Como profesionales sanitarios, debemos intentar rescatarlos, esto es, maximizar la efectividad y la seguridad de las intervenciones en el paciente individual. Intervenciones, en general, modestamente efectivas, que solo conseguirán rescatar a unos pocos.

Sin embargo, la dedicación exclusiva al rescate aguas abajo difícilmente mejorará la salud de la población. Del mismo modo, los rescates mediante intervenciones en estilos de vida evitarán a unos pocos desembocar en la enfermedad. Pero la acción fundamental será señalar a los productores de enfermedades que, aguas arriba, están empujando al río a grandes sectores de la población. Río arriba, un trazo de legislación efectiva será más eficaz que el trabajo acumulado de miles de profesionales sanitarios durante largos periodos de tiempo⁷².

Con este boletín, desde nuestra perspectiva como médicos de familia, defendemos la importancia de navegar en

No creemos justificada
la utilización de
aGLP1 en sobrepeso,
y quizá tampoco en
obesidad clase I sin
comorbilidades.

todas las aguas. No obstante, no podemos olvidar que aguas abajo, en nuestra consulta, nunca contaremos con un fármaco comparable en eficacia, seguridad y coste a las intervenciones realizadas aguas arriba para modificar los *drivers* del ambiente que favorece la obesidad.

Para conseguir la implementación de estas políticas debemos crear un contexto que las fomente, y el papel de los profesionales sanitarios puede ser clave. La divulgación enérgica de esta realidad (a nuestros pacientes, en nuestra comunidad, desde los medios de comunicación, a gobernantes, etc.) quizá tenga mayor impacto en la salud de la población que los esfuerzos destinados a la prevención y tratamiento, uno por uno, de cada paciente⁷². Busquemos la excelencia en la atención clínica individual, pero aventurémonos también aguas arriba.



Conclusiones

La prevalencia de obesidad ha aumentado en las últimas décadas hasta convertirse en una epidemia. El exceso de adiposidad asocia un aumento de morbimortalidad, aunque el IMC por sí solo no es suficiente para predecirlo.

El tratamiento con aGLP1 junto a la intervención intensiva en estilos de vida es eficaz para la pérdida de peso en personas con obesidad, mientras se mantiene el tratamiento, al menos durante dos años.

La relevancia clínica de esta pérdida de peso no está bien establecida y el peso se recupera progresivamente tras suspender el tratamiento.

En pacientes con exceso de peso y enfermedad cardiovascular establecida, el tratamiento con semaglutida durante 3 años reduce modestamente el riesgo de presentar un evento cardiovascular. Dada la escasa proporción de personas con sobrepeso incluidas en los ensayos, el beneficio en esta población es incierto.

Las principales limitaciones de los ensayos incluyen la utilización de variables subrogadas, la elevada proporción de discontinuación del tratamiento, los problemas de validez externa y la falta de independencia de la industria farmacéutica. Los acontecimientos adversos más frecuentes del tratamiento con aGLP1 son gastrointestinales y hepatobiliares. Los gastrointestinales afectan a una gran proporción de los pacientes tratados. La

incidencia de eventos adversos graves es notable, y deberán monitorizarse los eventos adversos infrecuentes o con elevada latencia.

Diversos factores sociales (valores, estética, estigma) y económicos (conflictos de interés, marketing, líderes de opinión reclutados por la industria) pueden fomentar el sobretratamiento del exceso de peso y la utilización inadecuada de los aGLP1.

El lugar en la terapéutica de estos fármacos está todavía por definir. Por ello, es fundamental restringir su prescripción a los subgrupos en los que más probablemente producirá beneficios (obesidad grave, obesidad con comorbilidades y prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular) y concretar su utilidad mediante estudios y profesionales libres de conflictos de interés.

Debe garantizarse, principalmente mediante el fortalecimiento de la Atención Primaria, la accesibilidad a intervenciones intensivas sobre estilos de vida.

La epidemia de la obesidad se debe a cambios en el contexto que favorecen los comportamientos asociados al exceso de peso. Las intervenciones en estilos de vida y los fármacos podrán ayudar a una minoría de pacientes, pero la solución de la epidemia precisa intervención política sobre los determinantes sociales y comerciales de la obesidad.



Bibliografía

1. OMS. Obesidad y sobrepeso. who.int. Published March 1, 2024. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Gobierno de Navarra. Plan de Salud Pública de Navarra 2022-2025. Published online January 1, 2023. <https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/75366057-0BD9-45A2-916F-61AC731CFA93/485645/PlandeSaludPublicadeNavarra20222025.pdf>
3. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):579-587. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.010>
4. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med* Vol 5 No 7 April 14 2017 *Ann Transl Med*. Published online 2017. Accessed January 1, 2017. <https://atm.amegrouppublishing.com/article/view/14394>
5. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *The Lancet*. 2015;385(9985):2400-2409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61744-X)
6. Visaria A, Setoguchi S. Body mass index and all-cause mortality in a 21st century U.S. population: A National Health Interview Survey analysis. *PLOS ONE*. 2023;18(7):e0287218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287218>
7. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ. Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y la actividad física. *Nutr Clínica En Med*. 2018;12(3-2018):128-139. <https://doi.org/10.7400/NCM.2018.12.3.5067>
8. del Álamo A. Obesidad. *Fisterra*. Published online March 31, 2017. Accessed January 9, 2023. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/obesidad/#>
9. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol*. 2020;75(2):235-251. doi:10.1037/amp0000517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052997/>
10. Fármacos para la obesidad. *INFAC*. 2023;31(5):46-59. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevi-me_infac_2023/es_def/adjuntos/Boleti-n-INFAC_Vol_31_5_Obesidad.pdf
11. Onakpoya IJ, Collins DRJ, Bobrovitz NJH, Aronson JK, Heneghan CJ. Benefits and Harms in Pivotal Trials of Oral Centrally Acting Antiobesity Medicines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity*. 2018;26(3):513-521. <https://doi.org/10.1002/oby.22118>
12. Colquitt J, Pickett K, Loveman E, Frampton G. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003641.pub4>
13. Wiggins T, Guidozi N, Welbourn R, Ahmed AR, Markar SR. Association of bariatric surgery with all-cause mortality and incidence of obesity-related disease at a population level: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Med*. 2020;17(7):e1003206. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003206>
14. Prescrire International. Drugs to avoid 2024. Published online 2024. <https://english.prescrire.org/en/1256/3059/60686/0/PositionDetails.aspx>
15. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
16. AEMPS. La AEMPS actualiza la situación de suministro de los medicamentos análogos del GLP-1. AEMPS. Published April 24, 2024. <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-actualiza-la-situacion-de-suministro-de-los-medicamentos-analogos-del-glp-1/#>
17. Couzin-Frankel J. Obesity meets its match. *Science*. 2023;382(6676):1226-1227. <https://doi.org/10.1126/science.adn4691>
18. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
19. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
20. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>
21. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP-5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083-2091. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>
22. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2909-2918. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>
23. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
24. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024; 331(1):38-48. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.24945>
25. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP-8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>



56. Oficina de Análisis y Prospección de Navarra. Determinantes Sociales de La Salud En Navarra: La Influencia Del Sexo, La Edad, El País de Nacimiento, Los Ingresos y La Renta Garantizada. Departamento de Presidencia e Igualdad del Gobierno de Navarra.; 2023. <https://www.observatoriorealiadsocial.es/es/estudios/determinantes-sociales-de-la-salud-en-navarra-la-influencia-del-sexo-la-edad-el-pais-de-nacimiento-los-ingresos-y-la-renta-garantizada/es-589600/>
57. Luli M, Yeo G, Farrell E, et al. The implications of defining obesity as a disease: a report from the Association for the Study of Obesity 2021 annual conference. *eClinicalMedicine*. 2023;58. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101962>
58. Vallgård S, Nielsen MEJ, Hansen AKK, et al. Should Europe follow the US and declare obesity a disease?: a discussion of the so-called utilitarian argument. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(11):1263-1267. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.103>
59. Rathbone JA, Cruwys T, Jetten J, Banas K, Smyth L, Murray K. How conceptualizing obesity as a disease affects beliefs about weight, and associated weight stigma and clinical decision-making in health care. *Br J Health Psychol*. 2023; 28(2):291-305. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12625>
60. Gilmore AB, Fabbri A, Baum F, et al. Defining and conceptualising the commercial determinants of health. *The Lancet*. 2023; 401(10383): 1194-1213. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00013-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00013-2)
61. Terhune C, Respaut R. Maker of Wegovy, Ozempic showers money on U.S. obesity doctors. Reuters. <https://www.reuters.com/investigates/special-report/health-obesity-novonordisk-doctors/>. Published December 1, 2023.
62. Haseeb M, Chhatwal J, Xiao J, Jirapinyo P, Thompson CC. Semaglutide vs Endoscopic Sleeve Gastroplasty for Weight Loss. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e246221-e246221. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.6221>
63. Mozaffarian D. GLP-1 Agonists for Obesity—A New Recipe for Success? *JAMA*. Published online February 29, 2024. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2252>
64. Semaglutide for managing overweight and obesity. NICE. Published online September 4, 2023. Accessed March 13, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875>
65. Martín Fernández-Gallardo A. La red oscura que las multinacionales farmacéuticas ocultan tras los pagos a profesionales sanitarios: sus líderes de opinión en el SNS y su red de intereses al descubierto. Asociación Acceso Justo al Medicamento. Published June 6, 2024. <https://accesojustomedicamento.org/la-red-oscura-que-las-multinacionales-farmaceuticas-ocultan-tras-los-pagos-a-profesionales-sanitarios-sus-lideres-de-opinion-en-el-sns-y-su-red-de-intereses-al-descubierto/>
66. Oliver T Mytton, Vicky Head, Ian Reckless. Public health perspective on new weight loss medications. *BMJ*. 2024;384: q196. <https://doi.org/10.1136/bmj.q196>
67. Han SH, Ockerman K, Furnas H, et al. Practice Patterns and Perspectives of the Off-Label Use of GLP-1 Agonists for Cosmetic Weight Loss. *Aesthet Surg J*. Published online December 12, 2023:sjad364. <https://doi.org/10.1093/asj/sjad364>
68. Tudor Hart J. THE INVERSE CARE LAW. *The Lancet*. 1971; 297 (7696): 405-412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)92410-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92410-X)
69. Golden NH, Schneider M, Wood C, et al. Preventing Obesity and Eating Disorders in Adolescents. *Pediatrics*. 2016; 138(3):e20161649. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1649>
70. Wu J, Liu J, Li S, Ma H, Wang Y. Trends in the prevalence and disability-adjusted life years of eating disorders from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e191. <https://doi.org/10.1017/S2045796020001055>
71. Melissa M Lane, Elizabeth Gamage, Shutong Du, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ*. 2024; 384:e077310. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077310>
72. McKinlay John B. A Case for Refocusing Upstream: The Political Economy of Illness. Article presented at: Applying Behavioral Science to Cardiovascular Risk, American Heart Association; 1975. Seattle, WA. Reprinted in: IAPHS Occasional Classics, 2019. <https://iaphs.org/wp-content/uploads/2019/11/IAPHS-McKinlay-Article.pdf>





**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

sinfomed@navarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTA

María Cristina Agudo Pascual

VOCALES

M^a Teresa Acín Gericó

Natalia Alzueta Istúriz

Sonia Asenjo Segovia

María de Miguel Gaztelu

Amaia Echeverría Gorriti

Gabriela Elizondo Rivas

Patricia García González

Ruth González Santo Tomás

Oihane Goñi Zamarbide

Miguel Ángel Imizcoz Zubicaray

Marta Marín Marín

Yolanda Martínez Cámara

Iván Méndez Lopez

Andrea Rodríguez Esquíroz

Luis Carlos Saiz Fernández

Lorea Sanz Álvarez

Bianka Tirapu Nicolás

EDITOR

Javier Garjón Parra