

# Estado de situación de los análogos de GLP-1

Pablo Caballero Portero

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: pcaballe@redfarma.org

## Resumen

Caballero Portero P. Estado de situación de los análogos de GLP-1. Panorama Actual Med. 2024; 48(473): 471-476

Los análogos de péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) producen efectos similares a los de esta hormona de tipo incretina al actuar como agonistas del receptor de GLP-1. Los efectos tanto fisiológicos como farmacológicos del GLP-1 permiten reducir la glucemia –contribuyendo así al control de la diabetes mellitus de tipo 2– y también el peso corporal, al ralentizar el vaciado gástrico y actuar sobre receptores hipotalámicos relacionados con el apetito y la apetencia por los alimentos.

Si bien la indicación inicial de los primeros medicamentos autorizados con fármacos análogos de GLP-1 (exenatida y lixisenatida) fue el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, la autorización de la indicación para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso (en algunos medicamentos a base de semaglutida y liraglutida) ha generado un importante aumento de la demanda de estos medicamentos a nivel

mundial, siendo la principal causa de prolongados problemas de suministro que generan impacto asistencial, especialmente para los pacientes diabéticos. La introducción de nuevos medicamentos de este tipo con indicación en el control de peso en pacientes obesos o con sobrepeso ha tenido, además, un enorme impacto mediático.

En este contexto, el paralelo desarrollo y la previsiblemente cercana incorporación de un nuevo fármaco –tirzepatida– que actúa de como agonista dual de los receptores de GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), podría contribuir a satisfacer la demanda de los medicamentos anti-obesidad. No obstante, se hace necesaria una reflexión sobre la estrategia más adecuada para combatir la obesidad o el sobrepeso, trastornos que, cuando se abordan con propósitos terapéuticos, deben ser entendidos estrictamente en su dimensión sanitaria.

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

El péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) es una hormona enteroendocrina de tipo incretina. La familia de las incretinas, que además de al GLP-1 incluyen al polipéptido insulínico dependiente de glucosa o también denominado polipéptido inhibidor gástrico (GIP), son proteínas secretadas en el intestino en respuesta

a la presencia y absorción de glucosa y otros carbohidratos<sup>1</sup>. Tras su secreción, los niveles basales de las incretinas se reducen rápidamente debido a la acción de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), que las degrada en apenas uno o dos minutos.

Uno de los principales efectos fisiológicos de las incretinas es el estímulo de la secreción de insulina en las células  $\beta$  y la modulación de la secreción de glucagón en las células  $\alpha$  de los islotes pancreáticos, que

contribuye a reducir los niveles de glucemia tras la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos. El descubrimiento de este efecto llevó al desarrollo de fármacos análogos del GLP-1, que actúan como agonistas del receptor de esta incretina y contribuyen al control de la glucemia en pacientes diabéticos. En el organismo humano, se conoce la presencia de receptores de GLP-1 en múltiples tejidos, incluyendo el páncreas, en las paredes arteriales del riñón y del pulmón (Pyke *et al.*, 2014) o determi-

1 La administración parenteral de glucosa no es capaz de producir este estímulo. Este fenómeno es conocido como *efecto incretina*.

nadas regiones cerebrales, como el córtex, el hipotálamo, el hipocampo o el tálamo (Álvarez *et al.*, 2005).

Sin embargo, las incretinas producen efectos adicionales (Tabla 1) que presentan interés farmacológico. Por ejemplo, reducen el apetito, probablemente al actuar como una señal de fin de la ingesta de alimentos en el sistema nervioso central gracias a la presencia en el hipotálamo de receptores para el GLP-1 (Psilopanagiotti *et al.*, 2022). Además, reducen la velocidad de vaciado gástrico y del tránsito intestinal, efectos que parecen más claros en el caso del GLP-1. Esta acción contribuye también a reducir la velocidad de absorción de glucosa tras una comida rica en hidratos de carbono.

## USO TERAPÉUTICO

Actualmente, en España se encuentran comercializados tres análogos de GLP-1: dulaglutida, liraglutida o semaglutida (Tabla 2). Aunque actualmente no disponibles, con anterioridad también se dispuso de medicamentos a base de exenatida y lixisenatida.

Aunque inicialmente desarrollados con el objetivo de contribuir a la reducción de la glucemia en pacientes con diabetes de tipo 2, los múltiples roles biológicos de las incretinas han convertido a los análogos de GLP-1 en medicamentos populares, con una demanda que se ha incrementado de manera espectacular en la última dé-

Tabla 1. Principales efectos fisiológicos de las incretinas. Adaptada de (Nauck *et al.*, 2018).

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

GLP-1: péptido similar al glucagón de tipo 1; GIP: polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa.

cada debido a su utilidad terapéutica para la reducción del peso corporal, en personas con o sin diabetes que sufran obesidad o sobrepeso asociado a otras comorbilidades. En cualquier caso, es conveniente recordar que todos los medicamentos que contienen estos principios activos se encuentran sujetos a prescripción médica.

De entre los actualmente comercializados, **liraglutida** fue el primer fármaco de este grupo en encontrarse disponible en España (en el año 2011). Inicialmente contó solo con indicación en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, pero en 2019 se comenzó a comercializar un medicamento con indicación en el control

de peso en pacientes adultos con obesidad o sobrepeso y en adolescentes mayores de 12 años con obesidad, en combinación con medidas dietéticas y ejercicio físico. En 2015 se inició la comercialización del primer medicamento a base de **dulaglutida**, mientras que **semaglutida** ha sido el último análogo de GLP-1 en incorporarse al arsenal terapéutico (2019), con indicación tanto en diabetes de tipo 2 como en el manejo de la obesidad y el sobrepeso, con la particularidad de ser el único de estos principios activos que cuenta con una forma farmacéutica de administración oral<sup>2</sup>, a diferencia del resto, que se administran por vía subcutánea.

Tabla 2. Medicamentos con análogos de GLP-1 comercializados en España.

Fármaco	Medicamento®	Año de autorización (UE)	Indicación aprobada
Dulaglutida	Trulicity	2014	Diabetes mellitus tipo 2
Liraglutida	Saxenda	2019	Control de peso en pacientes obesos o con sobrepeso
	Victoza	2009	Diabetes mellitus tipo 2
Semaglutida	Ozempic	2018	Diabetes mellitus tipo 2
	Rybelsus	2020	Diabetes mellitus tipo 2
	Wegovy	2022	Control de peso en pacientes obesos o con sobrepeso

<sup>2</sup> La administración oral de este tipo de medicamentos se ve dificultada por el hecho de tratarse de péptidos que se degradan por acción de las enzimas digestivas. Para conseguir la absorción por esta vía, el medicamento Rybelsus® (semaglutida) se ha formulado recubierto con un promotor de la absorción, denominado salcaprozato de sodio, que también impide parcialmente la degradación enzimática. La dosis absorbida o biodisponibilidad es muy baja (de en torno al 1% de la dosis administrada), aunque suficiente para ejercer el efecto farmacológico. Para garantizar el contacto de semaglutida con la mucosa gástrica, necesario para que se produzca la absorción, el medicamento se debe tomar en ayunas, con poca cantidad de agua (máximo 120 ml) y evitando ingerir comida o bebida y la administración de otros medicamentos orales durante al menos 30 minutos.

# —El rápido aumento observado en la demanda de análogos de GLP-1 es uno de los factores que explican los problemas de suministro que afectan a estos medicamentos—

En relación a su indicación como tratamiento de la diabetes, en una revisión sistemática y meta-análisis en red en el que se analizaron 76 estudios clínicos con más de 39 000 participantes, se pudo comprobar que todos los agonistas del receptor de GLP-1 analizados (hasta 15, la mayoría no disponibles comercialmente), resultaron efectivos en la reducción de hasta 2 puntos porcentuales en el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c), uno de los parámetros bioquímicos con mayor aceptación clínica para la determinación del nivel de control de la glucemia en pacientes con diabetes<sup>3</sup> (Yao *et al.*, 2024). Los agonistas de acción prolongada, entre los que se encuentran los tres fármacos disponibles en España, se asociaron con una mayor capacidad de reducir la HbA1c que los de acción corta (lixisenatida y exenatida).

Por tanto, parece evidente que la introducción de estos fármacos en el manejo de la diabetes ha supuesto una interesante alternativa, con buenos resultados de eficacia, si bien

su uso se suele reservar a una segunda línea, teniendo en cuenta la amplia experiencia de uso acumulada con otros principios activos en primera línea, principalmente con metformina<sup>4</sup>. En cualquier caso, la indicación recogida en la ficha técnica de estos medicamentos considera la posibilidad de empleo tanto en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada (por intolerancia o contra-indicación) o en adición a un régimen combinado con otros medicamentos.

Sin embargo, en los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial en el consumo de análogos de GLP-1<sup>5</sup> que no podría ser explicado sin atender a la extensión de su indicación en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso, siempre en combinación con una dieta saludable y baja en calorías y un incremento de la actividad física. Este aumento de la demanda ha sido uno de los principales factores que explican la ya prolongada situación de problemas de suministro que afecta a los medicamentos que contienen dulaglutida, liraglutida

y semaglutida. En este sentido, la AEMPS ha emitido recientemente una nota informativa<sup>6</sup> en la que actualiza la situación de estos problemas de suministro, en la que se destaca la detección de casos de prescripción de algunos de estos medicamentos en indicaciones no autorizadas, esto es, la prescripción de medicamentos que únicamente cuentan con indicación en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 con el objetivo de tratar casos de obesidad o sobrepeso.

Con esta indicación se dispone de dos medicamentos que contienen como principios activos liraglutida (Saxenda<sup>®</sup>) y semaglutida (Wegovy<sup>®</sup>). Concretamente, la indicación aprobada en la ficha técnica de estos medicamentos especifica que puede usarse, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, en adultos con obesidad (índice de masa corporal o IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) o con sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> y  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) que presenten al menos una comorbilidad relacionada con el peso (como prediabetes, diabetes mellitus

3 Los niveles considerados normales de HbA1c son los inferiores al 5,7 %; cuando los niveles se encuentran entre 5,7 % y 6,4 % se considera estado de prediabetes; por encima del 6,5 %, el diagnóstico es de diabetes.

4 La metformina continúa siendo el antidiabético más empleado y, de acuerdo a los datos de la AEMPS, en 2022 suponía aproximadamente el 40 % de las DHD –que es la dosis diaria definida (DDD) expresada por 1000 habitantes y día. Se calcula teniendo en cuenta las unidades de envases dispensadas, el número de formas farmacéuticas por envase y la cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica– de antidiabéticos consumidas en España, incluidas las insulinas recombinantes. Este porcentaje, no obstante, ha ido descendiendo debido al crecimiento en el consumo principalmente de dapagliflozina y empagliflozina (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2). Datos disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>.

5 Por ejemplo, en España se dispone de los datos del Observatorio de uso de medicamentos de la AEMPS indican que entre 2019 y 2022 el consumo en DHD de dulaglutida ha crecido un 79 % en España y el de semaglutida un 660 %. Datos disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>.

6 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-actualiza-la-situacion-de-suministro-de-los-medicamentos-analogos-del-glp-1/>.

de tipo 2, hipertensión, dislipemia o apnea obstructiva del sueño, y también en adolescentes mayores de 12 años con obesidad y un peso corporal superior a 60 kg.

En un estudio aleatorizado de fase 3 (Rubino *et al.*, 2022) en el que se comparó la eficacia y el perfil de seguridad de estos dos principios activos en su dosis habitual<sup>7</sup> en 338 adultos, junto con una dieta hipocalórica y ejercicio, semaglutida se asoció con una mayor pérdida media de peso desde la línea base hasta la semana 68 (15,8 % vs. 6,4 % con liraglutida;  $p < 0,001$ ). En cuanto al perfil de seguridad, no se observaron diferencias destacables, con una proporción similar de eventos adversos en el grupo de semaglutida (84,1 %) y de liraglutida (82,7 %).

Se dispone además de una revisión sistemática y metaanálisis de cuatro estudios aleatorizados y controlados con placebo (N= 3087) con un seguimiento de hasta 111 semanas con el objetivo principal de analizar el cambio relativo en el peso respecto a la línea de base (Moiz *et al.*, 2024). La reducción media del peso observada en este metaanálisis alcanzó el 15,1 %, lo que supone una pérdida media de 15,7 kg y una reducción de 13,8 cm en el perímetro de la cintura. El 86 % de los participantes alcanzó al menos una reducción del 5 % del peso corporal y el 33 % perdió al menos un 20 % del peso determinado al inicio del estudio.

Aunque los efectos de estos fármacos son cada vez mejor conocidos debido a la experiencia acumulada de uso –exenatida, el primer fármaco autorizado de este grupo se comenzó a comercializar en España en 2008–, el relativamente reciente incremento en su consumo ha sacado a la luz

posibles efectos adversos que, debido a su baja frecuencia, no pudieron ser detectados durante la fase de desarrollo clínico. Además, la experiencia a largo plazo con los fármacos de más reciente introducción todavía es reducida, por lo que se debe mantener la vigilancia respecto a riesgos potenciales, como la carcinogenicidad – por ejemplo, el carcinoma de páncreas se considera un riesgo potencial de semaglutida y, como tal, se encuentra incluido en el plan de gestión de riesgos (AEMPS, 2023). En este sentido, cabe destacar la importancia y robustez de los sistemas de farmacovigilancia, que permiten identificar de manera rápida cualquier señal de alerta asociada al perfil de seguridad de un medicamento y analizar la posible relación entre una reacción adversa y la administración de un medicamento concreto.

En el caso de los análogos de GLP-1, las reacciones adversas mejor descritas (por ser las más frecuentemente asociadas con su uso) son las molestias gastrointestinales<sup>8</sup>, como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. Pero se han ido identificando a lo largo de los últimos años señales indicativas de un posible vínculo entre estos medicamentos y posibles eventos adversos poco frecuentes y no estrictamente previsibles en función de su perfil farmacodinámico conocido. En este sentido, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) anunció en julio de 2023 que el Comité de Farmacovigilancia se encontraba analizando<sup>9</sup> la posible relación entre el consumo de medicamentos con semaglutida y liraglutida y algunos casos de ideación suicida, si bien por el momento no se puede concluir que exista una relación causa-efecto. A este respecto, recientemente se ha publicado un estudio en

el que se descartó la relación causal entre los análogos de GLP-1 autorizados por la agencia reguladora de medicamentos estadounidense (FDA) y la ideación suicida, el intento de suicidio o el suicidio consumado (McIntyre *et al.*, 2024).

Además de la evaluación de la seguridad en el ámbito de las labores de farmacovigilancia en su etapa poscomercialización, se están evaluando otras potenciales aplicaciones de estos fármacos. Ejemplo de ello son los resultados de un estudio de fase 2 aleatorizado y controlado con placebo en el que la administración diaria por vía subcutánea de lixisenatida se asoció con una menor progresión de los síntomas motores asociados a la enfermedad de párkinson tras 12 meses de tratamiento en comparación con placebo (Meissner *et al.*, 2024).

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

Para complementar el arsenal terapéutico anti-obesidad, se espera que próximamente esté comercialmente disponible en España el primer agonista dual del receptor de GIP y del receptor de GLP-1, la **tirzepatida**. Ya autorizado en la Unión Europea, cuenta con indicación tanto en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 como de la obesidad y el sobrepeso, aunque en este caso únicamente en pacientes adultos y, como en el caso de semaglutida y liraglutida, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física.

Su eficacia y seguridad como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en una pauta de una vez por semana fueron contrastadas en cinco estudios pivotaes en los que se adminis-

<sup>7</sup> En esta indicación, tanto semaglutida como liraglutida se emplean con una escada de dosis que se alarga hasta 16 semanas en el caso de semaglutida, alcanzando una dosis de mantenimiento de 2,4 mg semanales, y 4 semanas en el caso de liraglutida, con una dosis de mantenimiento de 3 mg semanales.

<sup>8</sup> Muy raramente, se pueden producir otros eventos potencialmente graves como pancreatitis, gastroparesia y obstrucción intestinal (Sodhi *et al.*, 2023).

<sup>9</sup> Información disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>.

tró una dosis semanal de 5, 10 o 15 mg de tirzepatida por vía subcutánea en comparación con placebo en dos de ellos, o con semaglutida 1 mg, insulina degludec o insulina glargina en cada uno de los restantes. La variable principal de eficacia de estos estudios fue el cambio en el nivel de HbA1c respecto al valor basal, mientras que la pérdida de peso se consideró como variable secundaria clave. En todos los estudios, todas las dosis empleadas de tirzepatida fueron estadísticamente superiores tanto a placebo como a los comparadores activos a las 40 o 52 semanas de duración –en función de la duración de cada uno de los estudios– en la reducción del nivel de HbA1c y también en la reducción de peso, incluso cuando tirzepatida se utilizó en comparación con sulfonilureas o insulina, que promueven la ganancia de peso (AEMPS, 2023).

Por ejemplo, en comparación con semaglutida, en el estudio de fase 3, abierto, de 40 semanas de duración SURPASS-2, se aleatorizó a un total de 1878 pacientes (en proporción 1:1:1) a recibir por vía subcutánea tirzepatida a las dosis semanales de 5, 10 o 15 mg, o semaglutida a la dosis de 1 mg/semana, ambos en combinación con metformina. El estudio consideró como variable primaria de eficacia el cambio a la semana 40 del nivel de HbA1c. Cabe destacar, entre las características basales de la población incluida (equilibradas entre brazos de tratamiento), que el nivel medio de HbA1c fue de 8,3 %, la edad media de 57 años, y el peso medio de 94 kg.

Los resultados (Frías *et al.*, 2021) revelaron que tirzepatida es no-inferior y superior a semaglutida en la reducción de la HbA1c en todas sus dosis: el cambio medio desde el nivel basal fue de -2,01, -2,24 y -2,30 pun-

tos porcentuales, respectivamente, para los tres niveles de dosis ascendentes del fármaco, frente a -1,86 puntos para semaglutida. Así, la diferencia estimada con el comparador activo fue de -0,15 puntos porcentuales para la dosis de 5 mg/semana ( $p= 0,02$ ), -0,39 para la de 10 mg/semana ( $p< 0,001$ ) y de -0,45 puntos para la de 15 mg/semana ( $p< 0,001$ ); uno de cada dos pacientes tratados con tirzepatida 15 mg/semana alcanzó niveles de HbA1c similar al de personas no diabéticas, de  $< 5,7$  % (vs. el 22 % de pacientes con semaglutida). Además, la reducción media en el peso corporal también fue significativamente mayor con tirzepatida (-1,9, -3,6 y -5,5 kg, respectivamente, de diferencia con semaglutida;  $p< 0,001$  en todas las comparaciones). Por otra parte, su perfil toxicológico parece consistente con el de otros análogos de GLP-1: los eventos adversos más comunes con ambos fármacos fueron gastrointestinales y en su mayoría leves-moderados, destacando por su frecuencia con tirzepatida las náuseas (17-22 %), la diarrea (12-16 %), y los vómitos (6-10 %); los eventos adversos graves fueron solo ligeramente más incidentes que con semaglutida (5-7 % vs. 3 %). El riesgo de hipoglucemia con el nuevo fármaco parece bajo (0,6-1,7 % vs. 0,4 % con semaglutida).

Recientemente, se han dado a conocer nuevos resultados relativos a la eficacia de tirzepatida en la reducción –y mantenimiento de la reducción– del peso en pacientes obesos o con sobrepeso y junto con dieta hipocalórica y ejercicio físico. En este estudio de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo (Aronne *et al.*, 2024), participaron 783 pacientes para recibir tirzepatida en dosis de 10 o 15 mg/semana (la más alta tolerada) o placebo durante 36 semanas,

seguido de un periodo de 52 semanas en el que los pacientes, que fueron realeatorizados, recibieron tirzepatida o cambiaron a placebo. La administración del fármaco se asoció con una diferencia significativa en comparación con placebo respecto a la pérdida de peso desde la semana 36 hasta la semana 88 de 19,4 puntos porcentuales ( $p< 0,001$ ). Desde la línea de base, la reducción media del peso fue del 25,3 % con tirzepatida y del 9,9 % con placebo. Por tanto, al permitir reducciones de peso adicionales de en torno al 20-25 %, parece que superará los efectos beneficiosos ya probados con liraglutida y semaglutida. Sin embargo, como ocurre con estos últimos, el abandono de tirzepatida se asoció con la tendencia a la recuperación del peso basal.

Por tanto, desde el punto de vista de la educación sanitaria, es de especial importancia incidir en el hecho de que, cuando estos medicamentos se utilizan con el objetivo de controlar el exceso de peso, es fundamental introducir cambios en los hábitos de vida que permitan tanto mantener la pérdida de peso lograda como mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de comorbilidades asociadas al sobrepeso o la obesidad.

La autorización de la indicación en el control de peso en pacientes con obesidad o sobrepeso –derivada de la demostración clínica de su eficacia para este fin– ha colocado en el imaginario popular a los medicamentos que contienen agonistas de los receptores de GLP-1 (y también de GIP en el caso de tirzepatida) como una panacea para la pérdida de peso, distorsionando su percepción como medicamentos destinados al tratamiento de un grave problema de salud individual y pública. De acuerdo a los datos de la Organiza-

ción Mundial de la Salud, alrededor de 2500 millones de personas de 18 años o más sufrían sobrepeso en 2022 en todo el mundo y, de ellos, 890 millones eran obesos. En España, se ha estimado una prevalencia del sobrepeso del 55,8 % en la población adulta (de la cual un 37,1 % corresponde a personas con sobrepeso y un 18,7 % a personas con obesidad) (AESAN, 2023). Estas condiciones se asocian con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer o enfermedades respiratorias, entre otras.

Por ello, resulta fundamental incidir en la idea de que el tratamiento del sobrepeso y la obesidad es complejo, pero las medidas dietéticas y la práctica de ejercicio se consideran siempre la primera medida a implementar con el objetivo de alcanzar un peso saludable, debido a que la mayor parte de los casos de sobrepeso están relacionados con hábitos de vida poco saludables, lo que deja un amplio margen tanto para la prevención como para un tratamiento no farmacológico. Únicamente cuando estas intervenciones son insuficientes y el exceso de peso com-

porta riesgos para la salud puede estar indicado el uso de fármacos destinados a facilitar la pérdida de peso.

En último término, el cambio en los hábitos de vida es una condición necesaria para el mantenimiento de un peso saludable, pues aunque en ciertos casos esté indicado un tratamiento farmacológico –por ejemplo, con análogos de GLP-1– para alcanzar el objetivo de peso, una vez que este deje de administrarse se podrá recuperar el peso perdido si no se produce este cambio de hábitos.

## Bibliografía

### Agencia Española de Medicamentos y

**Productos Sanitarios (AEMPS).** 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 asociadas. IPT-148/V1/25082023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-148-Wegovy-semaglutida-02-2024.pdf>.

### Agencia Española de Medicamentos y

**Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus de tipo 2. IPT-184/V1/16102023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-184-Mounjaro-tirzepatida-diabetes.pdf>.

### Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).

Estudio ENE-COVID: situación ponderal de la población adulta en España. Informe. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (Ministerio de Consumo). Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III). 2023. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/ENE\\_COVID\\_ADULTOS\\_FINAL.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/ENE_COVID_ADULTOS_FINAL.pdf).

### Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD et al.

The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem.* 2005; 92(4): 798-806. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02914.x.

### Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY et al.

Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4

Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024; 331(1): 38-48. DOI: 10.1001/jama.2023.24945.

### Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK et al.

Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.

### McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, Kwan ATH.

The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: reports to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf.* 2024; 23(1): 47-55. DOI: 10.1080/14740338.2023.2295397.

### Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltête D, Derkinderen P, Houéto JL et al.

Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2024 Apr 4;390(13):1176-1185. DOI: 10.1056/NEJMoa2312323.

### Moiz A, Levett JY, Filion KB, Peri K, Reynier P, Eisenberg MJ.

Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol.* 2024; S0002-9149(24)00319-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2024.04.041.

### Nauck MA, Meier JJ.

Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20 Suppl 1:5-21. DOI: 10.1111/dom.13129.

### Psilopanagioti A, Nikou S, Logotheti S, Arbi M, Chartoumpakis DV, Papadaki H.

Glucagon-like Peptide-1 Receptor in the Human Hypothalamus Is Associated with Body Mass Index and Colocalizes with the Anorexigenic Neuropeptide Nucleobindin-2/Nesfatin-1. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(23): 14899. DOI: 10.3390/ijms232314899.

### Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P et al.

GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue:

novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014; 155(4): 1280-90. DOI: 10.1210/en.2013-1934.

### Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R et al.

Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327(2): 138-50. DOI: 10.1001/jama.2021.23619.

### Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A,

Etrninan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA.* 2023; 330(18): 1795-7. DOI: 10.1001/jama.2023.19574.

### Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY et al.

Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2024; 384: e076410. DOI: 10.1136/bmj-2023-076410.