

# [ r e v i s i ó n ]

## Nuevas aproximaciones farmacológicas al tratamiento de la obesidad

Miguel Ángel Rubio Herrera

Jefe de Sección de Nutrición Clínica y Obesidad. Profesor Asociado de Medicina. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos (IdiISC). Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

### Palabras clave

Obesidad, tratamiento farmacológico, Liraglutida, semaglutida, orlistat, Bupropion-Naltrexona, Setmelanotida, agonistas duales.

### >>RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica, recidivante y como tal requiere una aproximación terapéutica a largo plazo. Las medidas de cambio de estilo de vida (dieta, ejercicio, terapia conductual) son la base del tratamiento, pero son insuficientes para alcanzar una pérdida de peso ponderal > 10-15% que es necesario para reducir el impacto de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Por este motivo, el tratamiento farmacológico se impone como una herramienta de primer escalón para alcanzar la diana prevista del tratamiento de la obesidad. En la Unión Europea disponemos de Orlistat, combinación de Bupropion-Naltrexona, Liraglutida 3 mg y más recientemente de Semaglutida 2,4 mg. Las pérdidas de peso con los tres primeros fármacos, no supera el 10% de pérdida ponderal, mientras que semaglutida 2,4 mg, alcanza una pérdida de peso entre el 15-17%, en más del 85% de los pacientes (incluidos adolescentes), acercándose a los objetivos ideales de pérdida de peso. Liraglutida y Semaglutida actúan controlando el apetito y la saciedad con escasos efectos secundarios que favorecen una mejor adherencia del fármaco. El futuro se basará en la combinación de moléculas que actúen sobre la regulación del peso corporal, la saciedad, la termogénesis y acciones glucoregulatorias. La combinación de GLP1-GIP (Tirzepatida) o de Amilina + GLP1 (Cagrisema), superarán la barrera de pérdida de peso del 20%, aproximándose a las alcanzadas por cirugía bariátrica. Por último, las personas con obesidad genética de inicio en la infancia que cursan con hiperfagia podrían beneficiarse del tratamiento con Setmelanotida, un agonista del receptor de melanocortina que ejerce una marcada acción anorexígena. Los fármacos para el tratamiento de la obesidad constituirán un cambio de paradigma en la aproximación terapéutica de esta enfermedad crónica.

*Nutr Clin Med* 2022; XVI (3): 179-194

DOI: 10.7400/NCM.2022.16.3.5114

### Correspondencia

Miguel Ángel Rubio Herrera  
Email: marubioh@gmail.com

## Key words

Obesity,  
Pharmacological  
treatment,  
Liraglutide,  
Semaglutide,  
Orlistat, Bupropion-  
Naltrexona,  
Setmelanotide,  
dual agonists.

## <<ABSTRACT

Obesity is a chronic, relapsing disease and as such requires a long-term therapeutic approach. Lifestyle changes (diet, exercise, behavioral therapy) are the basis of treatment, but they are insufficient to achieve weight loss >10-15%, which is necessary to reduce the impact of comorbidities associated with obesity. For this reason, pharmacological treatment should be seen as a first step tool to achieve the intended target of obesity treatment. In the European Union are approved to treat obesity with: Orlistat, a combination of Bupropion-Naltrexone, Liraglutide 3 mg and, more recently, Semaglutide 2,4 mg. Weight loss with the first three drugs does not exceed 10% weight loss, while semaglutide 2,4 mg achieves weight loss between 15-17% in more than 85% of patients (including adolescents), getting closer to ideal weight loss goals. Liraglutide and Semaglutide act by controlling appetite and satiety with few side effects that favor better drug adherence. The future will be based on the combination of molecules that act on the regulation of body weight, satiety, thermogenesis and glycoregulatory actions. The combination of GLP1-GIP (Tirzepatide) or Amylin + GLP1 (Cagrisema) will overcome the 20% weight loss barrier, approaching that achieved by bariatric surgery. Finally, people with genetic childhood-onset obesity who present with hyperphagia could benefit from treatment with Setmelanotide, a melanocortin receptor agonist that exerts a marked anorexigenic action. Drugs for the treatment of obesity will constitute a paradigm shift in the therapeutic approach to this chronic disease.

*Nutr Clin Med* 2022; XVI (3): 179-194

DOI: 10.7400/NCM.2022.16.3.5114

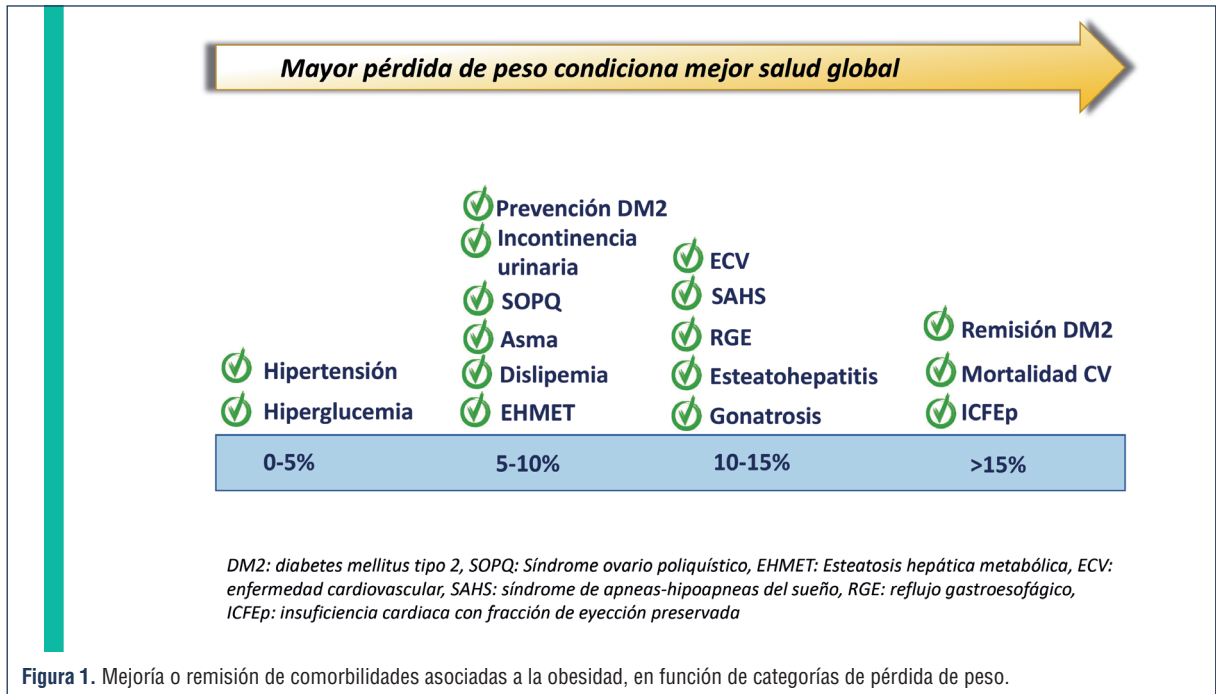
## >>INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye un grave problema de salud pública por su elevada prevalencia, por su morbilidad y mortalidad, el empeoramiento de la calidad de vida y por los elevados costes sanitarios que lleva asociados. Dentro del entorno europeo, España, tiene una elevada prevalencia de obesidad (22,5%, datos del estudio ENRICA, de 2010), pero con previsiones de alcanzar una tasa aproximada del 30% de la población adulta para 2030, de acuerdo con las estimaciones del atlas de obesidad<sup>1</sup>. En este escenario de incremento progresivo e imparable de la prevalencia de obesidad, debe prevalecer tanto las políticas sanitarias de prevención de la obesidad de inicio en la infancia, hasta generar guías de práctica clínica para el tratamiento efectivo de la obesidad en personas adultas.

En el planteamiento operativo del tratamiento de la obesidad debe incluir como base principal cambios en el estilo de vida, para alcanzar pérdidas de peso entre el 5-10%, que puedan incidir en mejorías de comorbilidades y calidad de vida. Por ello, las medidas nutriciona-

les y de ejercicio, constituyen un pilar principal educacional para entender lo que es una alimentación saludable (preferentemente patrón mediterráneo) y un ejercicio combinado (aeróbico y de resistencia) complementario para la preservación de la masa magra y mejoría cardiometabólica. Sin embargo, sabemos que estas pérdidas de peso no se prolongan más allá de 6-9 meses y que solamente 1 de cada 6 personas consigue perder más de un 10% de su peso inicial. Además, estas medidas, no son suficientes para poder alcanzar remisión de las principales comorbilidades o complicaciones de la obesidad —que se sitúan por encima del 10-15% de pérdida de peso— (figura 1), por lo que parece razonable que el tratamiento farmacológico se ubique como un tratamiento combinado a los cambios del estilo de vida desde el primer momento, siendo prácticamente imprescindible para alcanzar estas cotas de éxito terapéutico<sup>2</sup>.

El principal reto vigente es que la accesibilidad de la población a recibir tratamiento farmacológico para la obesidad queda muy por debajo de las expectativas previstas ya que son fármacos que no cuentan con financiación del sistema



sanitario en ninguna circunstancia. Esta situación explica el bajo porcentaje de tratamientos farmacológicos realizados por las personas con obesidad (un 2-3% de las que lo necesitarían) y la alta tasa de abandonos precoces de la medicación (> 50% a los 6 meses de iniciar el tratamiento), lo que contribuye a una situación ambigua de fracaso terapéutico en este colectivo<sup>3</sup>.

## >> INDICACIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

En primer lugar, se contempla por las agencias reguladoras que para que un fármaco sea considerado efectivo para el tratamiento para la obesidad debe cumplir las siguientes características:

- a) mostrar una diferencia de peso significativa respecto a un placebo > 5 % al finalizar un año de tratamiento y,
- b) que el porcentaje de sujetos que pierdan más de un 5% del peso alcance al menos al 35% de los casos, respecto al de placebo, siendo esa diferencia estadísticamente significativa.

En base a estos criterios y otros relacionados con la seguridad del fármaco, se procede a su aprobación y comercialización, con unas indicaciones de tratamiento bastante generales y que

no suponen, a priori, una limitación en su prescripción:

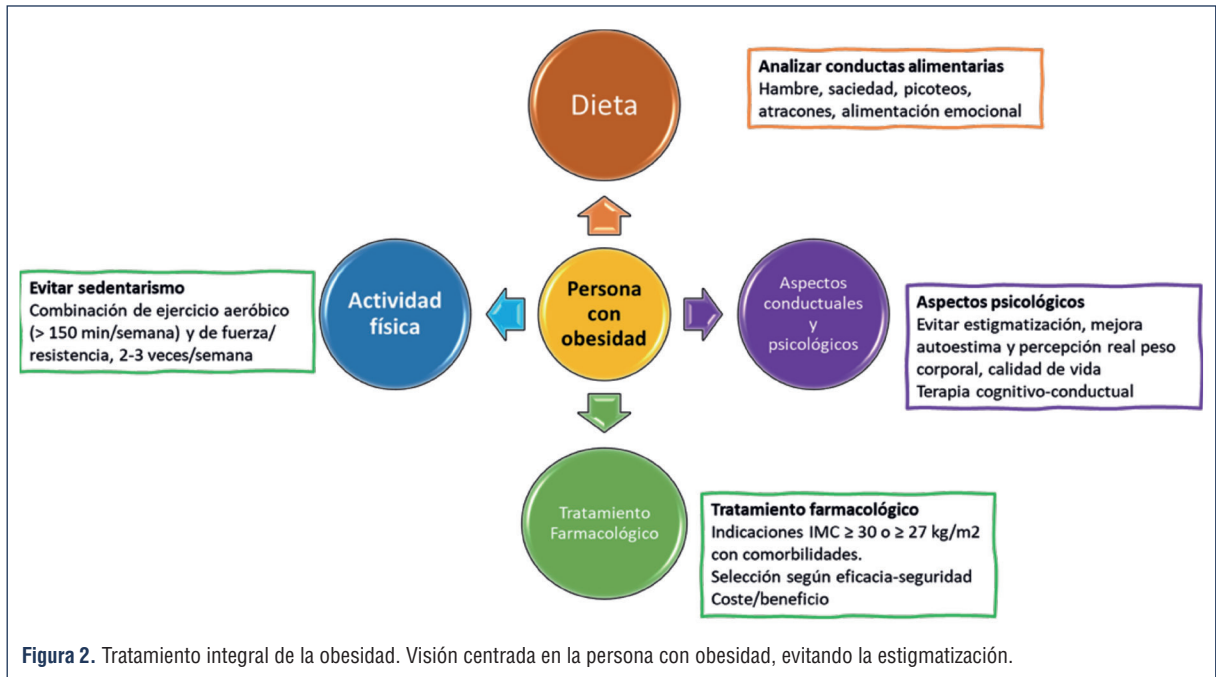
El tratamiento farmacológico estaría indicado en personas con exceso de peso, con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  o con  $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ , en presencia de comorbilidades mayores asociadas.

Si transcurridos 12-16 semanas de tratamiento farmacológico no se ha alcanzado una pérdida de peso > 5% y/o aparecen efectos secundarios notables, se sugiere suspender la medicación.

En cualquier caso, no debemos olvidar que el tratamiento farmacológico debe emplearse como una estrategia centrada en la persona con obesidad, en combinación inexorable con cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio), al mismo tiempo que una atención individual a aspectos conductuales y psicológicos de la persona, evitando la estigmatización (figura 2).

## >> FÁRMACOS COMERCIALIZADOS EN EUROPA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

La historia de los fármacos empleados para el tratamiento de la obesidad tiene más de un siglo de recorrido. Pero, ha estado jalonada de incertidumbres,



de efectos secundarios nocivos (taquicardias, nerviosismo, alteraciones conductuales, dependencia, problemas cardiacos...) que tras cada comercialización iba seguida, al poco tiempo de una retirada del fármaco. Se han empleado desde hormonas tiroideas o anfetaminas, a otros agentes con actividad anorexígena, con actividad central y/o periférica, generando diversos efectos secundarios (dinitrofenol, fenilpropalona, aminorex, mazindol, fenproporex, clobenzorex, benfluorex, dexfenfluramina, sibutramina, rimonabant, lorcaserina...).

En la actualidad únicamente disponemos de los fármacos comercializados que aparecen en la tabla 1. Fentermina (aprobada en 1959, únicamente en EE. UU.), es un agente noradrenérgico que inhibe el apetito y que está aprobado para su empleo en obesidad por un periodo máximo de 12 semanas. También en EE. UU. está aprobada por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) la utilización combinada de fentermina (3,75 a 15 mg) con topiramato a diferentes dosis (23 a 92 mg) para el tratamiento de la obesidad, pero no en la Unión Europea debido a sus efectos adversos. En Europa, la EMA (*European Medicines Agency*) sólo ha autorizado el empleo de orlistat, la combinación naltrexona-bupropion, liraglutida 3 mg y mucho más reciente de semaglutida 2,4 mg. También está aprobada la comercialización de setmelanotida para casos raros de obesidades

genéticas de inicio en la infancia que cursan con hiperfagia.

Nos vamos a centrar únicamente en la descripción de los fármacos aprobados en Europa.

### Orlistat

Orlistat, se aprobó en 1998 para el tratamiento de la obesidad en Europa y EE. UU. Se trata de un derivado sintético de la lipostatina, procedente del hongo *Streptomyces toxytricini*. Su mecanismo de acción se ejerce a nivel periférico, inhibiendo a las lipasas gástricas y pancreáticas para impedir el 30% de la hidrólisis de las grasas a nivel gastrointestinal. En un metanálisis de 31 estudios, el tratamiento con orlistat, 120 mg 3 veces/día, produjo una pérdida de peso en una proporción 2,9 kg superior al placebo<sup>4</sup>, contribuyendo a disminuir las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad. El estudio XENDOS (*Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects*) realizado durante 4 años, ratificó una disminución del 37% en la progresión a diabetes tipo 2 en las personas con prediabetes que se encontraban en el brazo de tratamiento activo<sup>19</sup>. Orlistat puede ser útil en pacientes con prediabetes y/o dislipemia que no toleren los fármacos de acción central o que tengan estreñimiento crónico. Únicamente en EE.UU. está aprobado su empleo en adolescentes con obesidad (a partir de 12 años). En las oficinas de

**TABLA I. FÁRMACOS ACTUALMENTE DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD APROBADOS POR LAS AGENCIAS REGULADORAS DE EE. UU. (FDA) Y EUROPA (EMA)**

Fármaco (dosis)	Año aprobación	Mecanismo de acción
Fentermina (15-30 mg)	1959 (FDA)	Agente noradrenérgico que inhibe el apetito
Orlistat (60-120 mg)	1988 (FDA y EMA)	Inhibidor de lipasas gástrica y pancreática, que limita la absorción de las grasas a un 30%
Fentermina (3,75-7,5-15 mg) + Topiramato (23-46-92 mg)	2012 (FDA)	Topiramato: inhibición de receptores de glutamato y activación del GABA
Bupropion (360 mg)- Naltrexona (16-32 mg)	2014 (FDA y EMA)	Bupropion: acción inhibitoria de recaptación noradrenalina y dopamina. Naltrexona: perpetúa la acción $\alpha$ -MSH para prolongar la acción anorexígena sobre los receptores de melanocortina
Liraglutida 3 mg	2014 (FDA y EMA)	Agonista del receptor de GLP1
Semaglutida 2,4	2020 (FDA) 2022 (EMA)	Agonista del receptor de GLP1 (liberación prolongada)
Setmelanotida	2021 (FDA y EMA)	Agonista receptor 4 de melanocortina (MC4R)

farmacia y parafarmacia puede encontrarse presentaciones de cápsulas con 60 mg de orlistat que, ejercen también una acción similar a la de 120 mg<sup>6</sup>. Un aspecto a tener en cuenta es que, si el individuo sigue una dieta hipocalórica baja en grasas, el efecto de orlistat se minimiza o es inexistente.

Debido a que carece de efecto sistémico sus efectos secundarios guardan relación con su mecanismo de acción local a nivel intestinal: flatulencia, aumento de deposiciones, heces grasientas, manchas oleosas, etc, presentes en el 15-20 % de los pacientes, aunque no suele ser motivo habitual de abandono del tratamiento.

*Contraindicaciones y precauciones:* embarazo y lactancia, síndrome de malabsorción intestinal, colestasis y nefrolitiasis por oxalatos. Hay que prestar especial atención a la presencia de coledlitiasis, hepatopatía, la posibilidad de malabsorción de vitaminas liposolubles y la interferencia en la absorción de levotiroxina, warfarina, amiodarona, antiepilépticos y ciclosporina, debiendo tomarse con un intervalo de al menos 4 horas de diferencia con la toma de orlistat.

### Combinación de bupropion-naltrexona

Aprobada su comercialización en Europa en 2015, bupropion es un inhibidor de la recaptación de los

neurotransmisores dopamina y noradrenalina implicados en la regulación del apetito (acción anorexígena) y en los circuitos de recompensa hedónica (comida, alcohol, drogas...). Había sido aprobado previamente para la deshabitación tabáquica y como antidepresivo. Pero, como su acción inhibitoria del apetito es transitoria debido a un mecanismo de autorregulación mediado por una  $\beta$ -endorfina, la asociación sinérgica con naltrexona permite bloquear este opioide y mantener así la acción anorexígena del bupropion de manera prolongada<sup>7</sup>.

La administración combinada de bupropion SR (*sustained release*) (360 mg) y naltrexona SR (32 mg) [BN], que se analizó en los estudios COR (*Contrave Obesity Research*)<sup>8,9</sup>, consiguen promedios de pérdida de peso entre 5,0-6,4% para bupropion-naltrexona (BN) versus 1,2 a 1,8% con placebo, alcanzando una pérdida del 9,2% de peso cuando se combina con tratamiento intensivo del estilo de vida<sup>10</sup>. Aproximadamente un 50% de los pacientes perdieron  $\geq$  5% del peso inicial frente a un 17% del grupo placebo, aunque la tasa de abandonos promedio fue elevada, con un 49,1% de participantes. El tratamiento con BN disminuye la glucemia, la insulina, el índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) y mantiene un perfil lipídico favorable; sin embargo, la disminución de la presión arterial y la frecuencia cardiaca fue menor que con placebo, por lo que la

FDA recomendó un estudio de seguridad cardiovascular (estudio *LIGHT*) que se interrumpió por revelar la casa comercial resultados favorables al fármaco cuando se llevaba el 25% del estudio realizado<sup>11</sup>.

BN produce algunos efectos gastrointestinales leve-moderados (náuseas, vómitos, sequedad de boca y estreñimiento) que suelen reducirse tras varias semanas de tratamiento. Para minimizar los síntomas se recomienda una titulación progresiva del tratamiento (desde 1 a 4 comp/día) a lo largo de 4 semanas, distribuidos en dos tomas al día, siendo la última toma por la tarde para evitar insomnio. Cada tableta aporta 90 mg de bupropion y 8 mg de naltrexona, pero la dosis máxima eficaz, ensayada en los ensayos clínicos, debe alcanzar la combinación de 360 mg/32 mg al día.

BN está indicado en sujetos con tendencia al pícoeteo o atracones, que suele coincidir con bajo estado de ánimo y predisposición a la depresión.

*Contraindicaciones y precauciones:* en embarazadas y lactantes, en individuos con crisis comiciales o antecedentes de convulsiones, en pacientes con hipertensión arterial descontrolada, en trastornos del comportamiento alimentario (anorexia nerviosa y bulimia), en la depresión grave, en pacientes en tratamiento con inhibidores de la amino-oxidasa (IMAO), y en los que están en fase de retirada brusca de alcohol o en tratamiento con mórficos. Se aconseja reducir o evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con BN. Debe prestarse especial atención a la presencia de arritmia cardiaca, glaucoma de ángulo estrecho, migrañas persistentes, crisis de ansiedad generalizada, ataques de pánico, trastorno bipolar y alteraciones hepáticas o renales avanzadas. Recientemente se ha descrito la posibilidad de desarrollar un síndrome serotoninérgico si BN se toma de manera concomitante con fármacos con acción serotoninérgica, como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por último, puede también interferir con las concentraciones de otros fármacos metabolizados por el citocromo CYP2D6: metoprolol, propafenona, fleicanida, ticlopidina, clopidogrel, venlafaxina, tricíclicos, carbamacepina, fenitoína, antiretrovirales, ciclofosfamida, tamoxifeno, etc.

En nuestra experiencia es un fármaco eficaz en el perfil de paciente arriba indicado, debiendo revisar cuidadosamente todas las posibles interferencias que se señalan antes de iniciar el tratamiento. Pero, precisamente por estas características no suele ser elegido como de primera línea para el tratamiento farmacológico de la obesidad. Además, las dificultades de su adquisición (por desabastecimiento del producto durante meses, entre 2020-2022), no resulta fácil su indicación y seguimiento del paciente.

### Liraglutida 3 mg

Liraglutida es un análogo de la incretina GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) que se libera principalmente en las células L intestinales tras la ingesta de alimentos (junto al péptido YY y la oxintomodulina). La presencia de receptores de GLP1 se distribuyen ampliamente por diferentes órganos (cerebro, corazón, pulmones, páncreas, riñones, tracto gastrointestinal, hueso, músculo...), excepto en hígado<sup>13</sup>. Su acción incretínica es la más conocida, siendo un fármaco de uso habitual en el tratamiento de la diabetes tipo 2 [DM2], a dosis de 1,2 a 1,8 mg/día, por vía subcutánea.

Liraglutida ejerce una acción anorexígena, a nivel hipotalámico, actuando sobre las vías de las melanocortinas (Pro-opio-melanocortina), e inhibiendo simultáneamente a las neuronas orexígenas (Neuropéptido Y). También ejerce un enlentecimiento moderado y transitorio del vaciamiento gástrico que contribuye a implementar la sensación de plenitud y saciedad tras la ingesta<sup>14</sup>. Los estudios de escalamiento de dosis señalan que la máxima efectividad de liraglutida se produce a dosis superiores (3 mg) que las empleadas en la DM 2, consiguiendo pérdidas promedias de peso de 9.2% vs 3.1% con placebo en estudios preliminares en fase II<sup>15</sup>.

Entre los cuatro estudios SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence*), el realizado en obesidad con/sin prediabetes es el más importante por el número de sujetos participantes (3731 pacientes) y duración del mismo. Se objetivó que la pérdida de peso de ambos grupos al cabo de 56 semanas fue del 8% (2,6% con placebo)<sup>16</sup>. A reseñar que, en personas con diabetes mellitus tipo 2 [DM2] (SCALE diabetes), tras 52 semanas de tratamiento con liraglutida 3 mg, las pérdidas de peso fueron inferiores (6,0% vs 2,0%

con placebo), una constante ya observadas con otros fármacos<sup>17</sup>. En el estudio SCALE obesidad-prediabetes, liraglutida 3 mg redujo en 8 veces la posibilidad de que las personas con prediabetes evolucionaran a diabetes (OR 8,1 (IC95%: 2,6 a 25,3)). Un 63% de los pacientes consiguieron perder  $\geq 5\%$  del peso inicial, siendo muy baja la tasa de abandonos (24,3%). La extensión del estudio a 3 años en los sujetos con prediabetes demuestra una acción mantenida del fármaco en la pérdida de peso, en la prevención de nuevos casos de DM2 y de seguridad cardiovascular, neuropsiquiátrica o cáncer<sup>18</sup>. La mayor pérdida de peso se produce en las primeras 16 semanas de tratamiento, por lo que los individuos que alcanzaron la dosis diaria de 3 mg y hubiesen perdido  $\geq 5\%$  del peso inicial en este periodo se identificaron como “respondedores tempranos”. Un 77,3% de los participantes se incluyen en esta categoría, perdiendo un promedio del 10,8% del peso a las 56 semanas de tratamiento (un 84% y 50% de los pacientes respondedores tempranos perdieron  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  del peso inicial, respectivamente)<sup>19</sup>.

Cuando liraglutida se combina con un tratamiento intensivo de cambios en el estilo de vida, las pérdidas de peso alcanzadas son superiores (promedio del  $11,8 \pm 1,3\%$ )<sup>20</sup>. Un aspecto interesante en las estrategias del tratamiento de la obesidad es que en aquellas personas con obesidad que ya han perdido peso con un tratamiento intensivo de estilo de vida, la asociación con liraglutida 3,0 mg durante la fase de mantenimiento del peso perdido no solo evita la recuperación ponderal, sino que es capaz de duplicar la pérdida ponderal durante los meses subsiguientes (SCALE mantenimiento).

Liraglutida se ha empleado con éxito en diferentes situaciones clínicas con sobrepeso u obesidad donde hasta ahora no se disponía de alternativas farmacológicas claras para combatir el exceso de peso: síndrome de ovarios poliquísticos<sup>21</sup>, pacientes psiquiátricos en tratamiento con olanzapina<sup>22</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>23</sup> o en casos de obesidad monogénica como el síndrome de Prader Willi y en los portadores de mutaciones del gen de melancortina MCR4<sup>24</sup>. También Liraglutida 3 mg ha sido aprobada por la EMA (2021) para el tratamiento de la obesidad en adolescentes a partir de  $\geq 12$  años<sup>25</sup>.

Liraglutida 3 mg mejora varios parámetros cardiovasculares (presión arterial, dislipemia aterogénica, proteína C reactiva, adiponectina, glucemia,

resistencia a la insulina...), que se traducen en un menor riesgo cardiovascular, siguiendo la estela de los resultados beneficiosos del estudio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) realizado en población con DM2<sup>26</sup>.

Los efectos secundarios más comunes de liraglutida (náuseas, vómitos, estreñimiento o diarreas) son bien conocidos, de carácter leve-moderado y transitorios de pocas semanas de duración y que no suelen precisar de una atención especial o suspensión del tratamiento, para una mayoría de casos. Por este motivo, liraglutida se administra de forma progresiva, comenzando con una dosis de 0,6 mg/día, por vía subcutánea, e incrementándose cada semana en 0,6 mg/día hasta llegar a la dosis máxima efectiva de 3 mg/día. Para reducir el impacto de los efectos gastrointestinales, se recomiendan cambios en la alimentación (dieta fraccionada, líquidos, pequeño volumen, comer despacio, etc), empleo temporal de procinéticos y, sobre todo, disminuir la dosis del fármaco a una dosis inferior, para volver a incrementar paulatinamente la dosis más adelante.

Se ha comentado que liraglutida se puede asociar a la generación de colelitiasis y/o de pancreatitis<sup>27</sup>; en realidad, es la pérdida marcada de peso la que supone un riesgo de litiasis biliar y la posibilidad concomitante de pancreatitis, pero no es debida a una acción directa del fármaco.

Liraglutida 3 mg no se recomienda en pacientes con neoplasia endocrina múltiple (MEN-2), antecedentes de carcinoma medular de tiroides, en enfermedad renal o hepática avanzadas, en embarazadas y lactantes. Tampoco hay experiencia en mayores de 75 años. Se debe emplear con precaución en casos con antecedentes de colelitiasis, pancreatitis, gastroparesia o enfermedad inflamatoria intestinal.

### Semaglutida 2,4 mg

Semaglutida es un análogo agonista del receptor de GLP1, con una homología estructural del 94% con la molécula nativa. Un pequeño cambio conformacional en su estructura le permite unirse a la albúmina y evitar la degradación inmediata de la enzima DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV) que le garantizan un tiempo de vida media de una semana. Semaglutida 1 mg fue aprobada por la

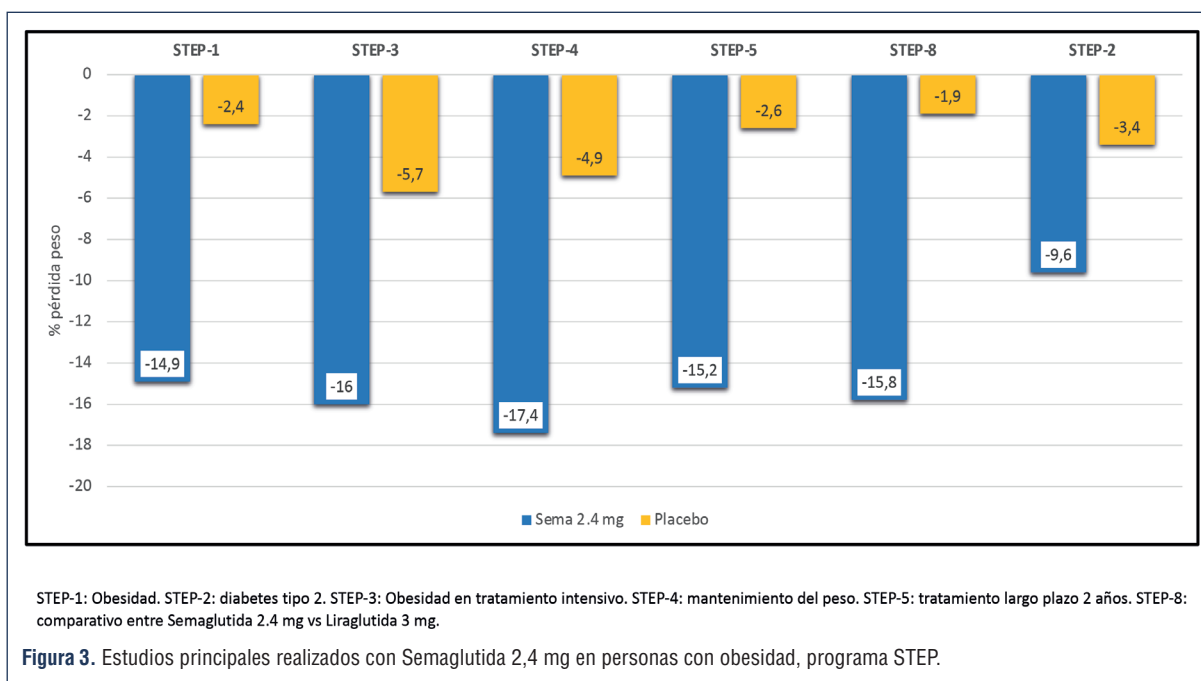
FDA en 2017 para el tratamiento exclusivo de la DM2 por su indudable efectividad como fármaco incretínico, para el control glucémico de la diabetes y de la pérdida ponderal asociada al empleo de esta molécula. Se verificó que existía una relación dosis-dependiente con la pérdida de peso (hasta una dosis máxima de 2,4 mg/semanal), por lo que se pusieron en marcha estudios fase III (programa STEP: *The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*) para conocer la eficacia y seguridad a largo plazo, incluyendo un ensayo sobre seguridad cardiovascular (SELECT). Tras la publicación de los primeros 4 estudios pivotaes (STEP 1-4)<sup>28,29,30,31</sup>, la FDA en 2021 y la EMA en 2022 aprobaron semaglutida 2,4 mg con indicación para el tratamiento de la obesidad.

El escalamiento de dosis comprende 5 pasos realizados cada 4 semanas, comenzando con dosis de 0,25 mg e incrementos a dosis sucesivas de 0,50 mg, 1 mg, 1,7 mg, y 2,4 mg. De manera individual cada sujeto podrá permanecer más o menos tiempo en cada escalón de tratamiento en función de la tolerancia hasta alcanzar la dosis máxima tolerable y eficaz.

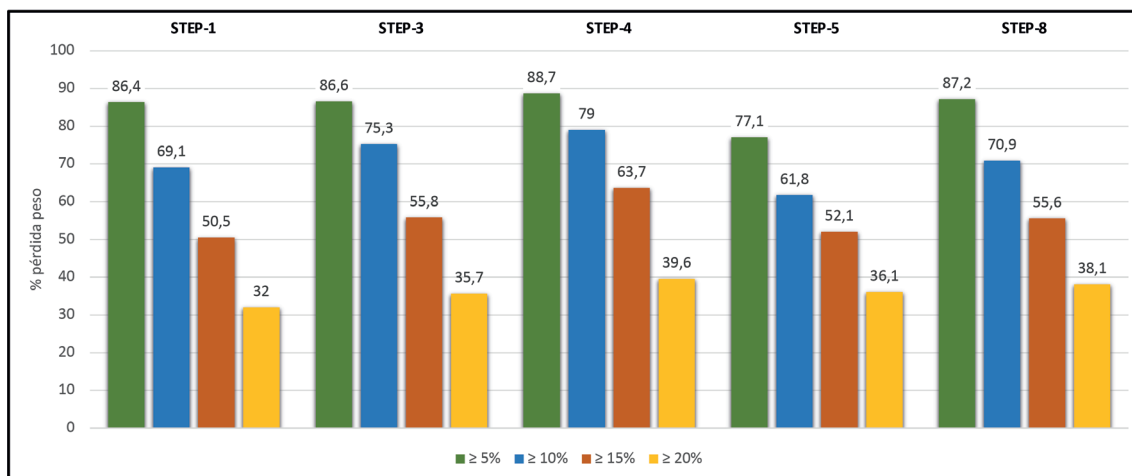
Los programas STEP-4 producen una pérdida de peso aproximada entre 15-18% (frente a 2,4-5,6% placebo) al cabo de 1-2 años de seguimiento<sup>32</sup>. Únicamente, el estudio realizado con personas con DM2 (STEP-2), produjo una pérdida inferior

(9,6% vs 3,4% placebo) [figura 3]. Se ha podido verificar que la pérdida de peso se mantiene al menos durante 2 años<sup>33</sup>, pero también que, si se retira el fármaco, la recuperación ponderal es progresiva en las semanas siguientes al abandono de la medicación, lo que indica, indudablemente, la necesidad de un tratamiento prolongado como precisa la obesidad al tratarse de una enfermedad crónica.

Con este tratamiento, aproximadamente un 88% de las personas pierden  $\geq 5\%$  peso corporal, más del 70% pierden  $\geq 10\%$  y alrededor del 50% de los participantes alcanzan pérdidas  $> 15\%$  del peso inicial [figura 4]. De manera global podemos decir que una tercera parte de las personas en tratamiento con semaglutida 2,4 mg reducen entre un 20-30% del peso corporal, lo que les aproxima a pérdidas de peso similares a algunas técnicas de cirugía bariátrica. Pero, también, en el otro extremo hay algunos pacientes (10%) que no alcanzan la cuantía mínima de un 5% de pérdida de peso (en particular, en una tercera parte de las personas con DM2). Semaglutida 2,4 mg prácticamente duplica la pérdida de peso respecto a la alcanzada con liraglutida 3 mg<sup>34</sup>, lo que le sitúa a la vanguardia del tratamiento farmacológico de la obesidad, respecto al resto de fármacos disponibles hasta la fecha. Recientemente, el estudio STEP-TEENS, realizado con semaglutida 2,4 mg, en adolescentes de 12 a 18 años, perdieron un promedio de







STEP-1: Obesidad.. STEP-3: Obesidad en tratamiento intensivo. STEP-4: mantenimiento del peso. STEP-5: tratamiento largo plazo 2 años. STEP-8: comparativo entre Semaglutida 2.4 mg vs Liraglutida 3 mg.

**Figura 4.** Categorías de pérdida de peso para los estudios principales realizados con Semaglutida 2.4 mg en personas con obesidad, programa STEP (se excluye STEP-2, realizado en personas con diabetes). Para Liraglutida 3 mg, las pérdidas de peso fueron: ≥ 5%: 58,1%, ≥ 10%: 25,6%; ≥ 15%: 12%; ≥ 20%: 6%.

16,1% de peso corporal (frente a 0,6% del grupo placebo), tras 68 semanas de tratamiento. Aproximadamente, el 73% perdieron > 5% del peso corporal, un 62% > 10%, el 53% perdieron > 15% y una tercera parte incluso > 20% del peso inicial<sup>36</sup>.

Un aspecto importante es que semaglutida 2,4 produjo pérdida de peso a expensas del % de grasa corporal, preservando la masa libre de grasa (analizado mediante absorciometría de rayos X de energía dual, [DEXA]). Semaglutida 2,4 mg tiene efectos positivos sobre diferentes parámetros de riesgo vascular, disminuyendo el porcentaje de sujetos con síndrome metabólico, a través de: disminución del perímetro de la cintura, reducción de las cifras de presión arterial, mejoría de la dislipemia, disminución de la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible o el aumento de adiponectina, entre otros.

Semaglutida 2.4 mg tiene un efecto positivo al controlar desajustes alimentarios (compulsividad alimentaria, picoteos, saciedad...), mejorando la calidad de vida de estas personas.

Los efectos secundarios de semaglutida 2,4 mg son superponibles a los de Liraglutida, pero, con mayor influencia en el tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarreas), habitualmente de carácter leve-moderado, transitorios y dependientes de la dosis administrada.

El modo de actuación para minimizar los efectos son los mismos que los referidos para liraglutida.

### Setmelanotida

Es un fármaco de reciente aprobación por la EMA (2021) para el tratamiento de casos raros de obesidad genética que cursan con hiperfagia desde la infancia. Setmelanotida es una molécula constituida por 8 aminoácidos de estructura cíclica que tiene una acción anorexígena al actuar sobre el receptor 4 de la melanocortina<sup>37</sup>. Las indicaciones actuales son muy concretas: obesidad generada por la pérdida de función bi-alélica de la pro-opiomelanocortina (POMC), incluyendo a la PCSK1 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1*) y la deficiencia del receptor de leptina (LEPR) en adultos y niños de ≥ 6 años. Es un fármaco huérfano indicado para enfermedades raras (afecciones 1/< 10.000 personas) que supongan un beneficio claro para estas personas, justificando el coste que genera su investigación y desarrollo, así como del tratamiento.

Los estudios clínicos son escasos y con un número reducido de pacientes. En personas con deficiencia de POMC, tras realizar el tratamiento con setmelanotida, llegaron a perder un promedio del 25,4% del peso corporal al cabo de un año (80% de los participantes perdieron > 10%). En los casos de deficiencia de LEPR, la pérdida de

peso fue inferior, del 12,5% al finalizar un año de seguimiento, alcanzando una pérdida de peso > 10% en el 45 % de los participantes<sup>38</sup>.

Otros estudios han mostrado efectividad en casos raros del síndrome de Bardet-Biedl y de Alström. Pero, también se están estudiando otras variantes moleculares en la ruta metabólica de las vías de las melanocortinas donde setmelanotida puede tener algún papel terapéutico en estas enfermedades genéticas raras de obesidad (Figura 5).

**Pauta de administración:** En niños mayores, adolescentes y adultos comenzar con 1 mg / día, por vía subcutánea, durante dos semanas, pudiendo escalar hasta 3 mg, con cambios de dosis cada semana, según tolerancia. En niños menores de 12 años, se comienza con 0,5 mg / día y se escala progresivamente hasta 2,5 mg.

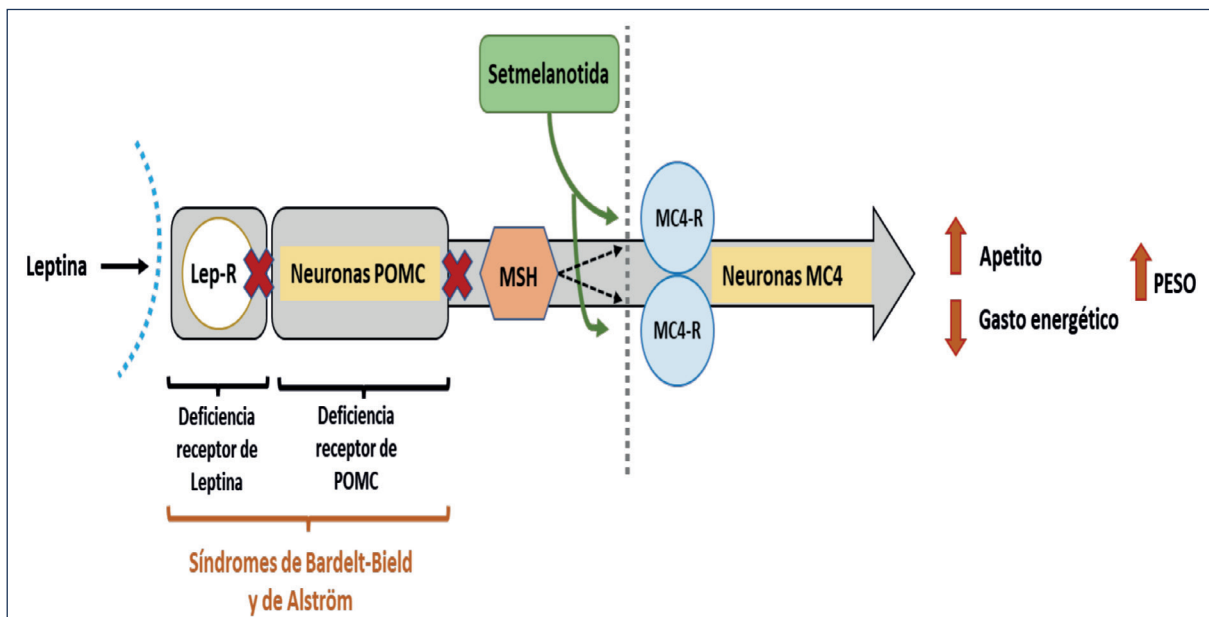
Las reacciones adversas más frecuentes son hiperpigmentación de la piel y de nevos previos (51%) debido a la hiperestimulación de la melamina al estimular el receptor de melanocortina; reacciones locales (39%), náuseas (33%) y cefaleas (29%) que, raramente obligan a la suspensión del tratamiento. Alrededor de un 10% pueden referir erecciones prolongadas que no suelen

sobrepasar las 4 horas y/o que requieran una actuación médica inmediata.

## >>DESARROLLO DE NUEVAS MOLÉCULAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

A partir del conocimiento de las acciones de péptidos que regulan el apetito, en especial los procedentes del tracto gastrointestinal; de neurotransmisores hipotalámicos-SNC, la termogénesis, etc, el panel de potenciales productos para investigar son numerosos<sup>39</sup>. Algunos ejemplos se centrarían en fármacos que actuaría en:

- **Sistema nervioso central:** tesofensina, oxitocina, antagonistas del NPY, metilfenidato, agonistas de GDF15, antagonistas del sistema cannabinoide.
- **Tejido adiposo:** leptina, agonistas de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, fármacos termogénicos, agonistas PPP- $\gamma$
- **Tracto gastrointestinal:** agonistas de CCK, análogos PYY, oxintomodulina, ghrelina, secretina, análogos GLP1, combinaciones duales (GLP1/GIP, GLP1/Glucagón), triagonistas



**Figura 5.** Esquema de la vía de melanocortina y de los bloqueos producido en la señalización a nivel del receptor de Leptina y de las neuronas POMC que producen aumento de apetito, disminución del gasto energético e incremento de peso. Setmelanotida actúa directamente sobre los receptores-4 de melanocortina, saltándose toda la señalización alterada de esta vía de saciedad, cambiando la dirección del bloqueo, produciendo disminución de apetito, aumento del gasto energético y, en consecuencia, contribuyendo a la pérdida de peso.

(GLP1/GIP/Glucagón; GLP1/PYY/Oxintomodulina). Sales biliares, FGF21.

- **Páncreas:** Amilina y asociaciones (GLP1/análogos de amilina (cagrilintida))
- **Otros:** bimagrumab (músculo) para sarcopenia; desacopladores mitocondriales, terapia génica, microbiota, vacunas...

Un elevado porcentaje de estas moléculas no alcanzarán con factibilidad llegar a estudios fase III y posterior comercialización para el tratamiento de la obesidad. Una descripción detallada de sus acciones y resultados preliminares se escapa a la dimensión de esta revisión.

## >> AGONISTAS DUALES Y TRIAGONISTAS

Se trata de la combinación de 2 o 3 agonistas de péptidos gastrointestinales para complementar sus acciones individuales y/o reforzar las que le son comunes<sup>40</sup> (tabla 2). Los péptidos que más se han ensayado son diferentes combinaciones de GLP1 con GIP (tirzepatida), GLP1-glucagón (Cotadutida), y otras diferentes con oxintomodulina, o amilina, que tienen acciones sobre el metabolismo de la glucemia, el apetito y el peso corporal. Estas combinaciones pueden hacerse combinado dos péptidos por separado, en dife-

rentes proporciones o bien una molécula nueva, híbrida de las anteriores. Así, se habla de agonistas duales (o "tweencretinas") o de triagonistas<sup>41</sup>.

### Tirzepatida

Es una combinación multifuncional de un análogo de GLP1 y de GIP con una estructura lineal de 39 aminoácidos y cambios conformacionales que permite que se pueda administrar 1 vez a la semana de forma subcutánea. La actividad de GIP por su receptor es mayor que la del GLP1 por el suyo, pero la combinación de ambos mejora el rendimiento que sus moléculas respectivas por separado<sup>42</sup>. El programa clínico SURPASS se ha desarrollado en personas con DM2, a dosis de 5, 10 y 15 mg, en ensayos aleatorizados en monoterapia<sup>43</sup> o frente a placebo u otros fármacos (semaglutida<sup>44</sup>, insulina degludec<sup>45</sup>, insulina glargina con/sin metformina, sulfonilureas o iSLGT2<sup>46</sup>). Tirzepatida produjo una disminución entre 2-2,6 % puntos de reducción de HbA1c (81-97% pacientes alcanzan una HbA1c < 7%) y entre un 11-13% de reducción de peso (77-88% perdieron ≥ 5% del peso inicial) en función de la dosis administrada. De acuerdo con estos estudios, tirzepatida fue aprobado el 13/05/2022 por la FDA para su comercialización para el tratamiento de la DM2, con 6 dosis posibles (2,5-5,0-7,5-10-12,5-15 mg).

**TABLA II. DIFERENTES MECANISMOS DE ACCIÓN DEL EMPLEO DE HORMONAS GASTROINTESTINALES DE MANERA INDIVIDUAL O EN COMBINACIÓN**

Hormonas	SNC ↓Apetito ↑Saciadad	HIGADO ↓Lipogénesis ↑Oxidación AG	TRACTO GI ↓Motilidad	CORAZÓN ↑Frecuencia cardiaca	PÁNCREAS ↑ Secreción insulina	TAB ↑Lipólisis	TAM ↑ Termogénesis
GLP1	+		+		+	+	
GIP	+				+	+	
Glucagon	+	+		+	+	+	+
Amilina	+		+				
GLP1 + GIP	+				+	+	
GLP1 + GCG	+	+	+	+	+	+	+
GLP1 + Amilina	+		+		+		
Triagonista	+	+			+	+	+

SNC: sistema nervioso central; AG: ácidos grasos. GI: gastrointestinal, TAB: tejido adiposo blanco; TAM: tejido adiposo marrón; GLP1: Glucagon Like Peptide-1; GIP: gastric inhibitory polypeptide; GCG: glucagón.

Tirzepatida también está siendo ensayada en el programa SURMOUNT para obesidad incluyendo un ensayo de seguridad cardiovascular. Todavía no está aprobado su empleo para el tratamiento de la obesidad hasta que no finalicen todos los estudios principales de este programa. Disponemos de los resultados del estudio en fase III, SURMOUNT-1, publicado en junio-2022, con excelentes resultados<sup>47</sup>. 2539 sujetos con obesidad participaron en este ensayo clínico con dosis de tirzepatida de 5, 10 y 15 mg frente a placebo durante 72 semanas (20 semanas de escalamiento de dosis). El porcentaje de pérdida de peso osciló entre el 15% para la dosis más pequeña al 20,9% con 15 mg de tirzepatida. Un 85-91% de los participantes perdieron  $\geq 5\%$ , mientras que un entre 50-57% de los sujetos perdieron  $\geq 20\%$ , con dosis de 10-15 mg/semanal. Los efectos secundarios fueron principalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarreas), en general leves-moderados, transitorios y dosis-dependiente en la misma línea que otros tratamientos con análogos de GLP1.

### Cagrisema

Se refiere a la combinación de cagrilintida y semaglutida 2,4 mg. Cagrilintida es un análogo de la amilina (homología estructural 84% con la amilina) que ejerce beneficios adicionales sobre la glucemia y el peso corporal. La amilina se cosecreta junto a la insulina para disponer de acciones glucoregulatorias al contribuir a retrasar el vaciamiento gástrico e inhibir la secreción postprandial del glucagón. Pero, también tiene una acción reguladora del apetito y de saciedad al actuar en el área postrema y el núcleo del tracto solitario.

En un estudio preliminar en monoterapia en fase II (dosis 0,3-4,5 mg/semanal), se observó una pérdida de peso de 10,5% a 26 semanas, con las dosis más altas del fármaco. La combinación de cagrilintina y semaglutida 2,4 mg (Cagrisema), en un ensayo clínico frente a semaglutida 2,4 mg en monoterapia, se observó que, tras solo 20 semanas de tratamiento, la administración combinada de ambas moléculas alcanzó pérdidas de peso entre el 15,4-17,1 % frente al 9,8% obtenido con semaglutida 2,4 mg<sup>48</sup>. Los efectos secundarios son similares a otros estudios que incluyen análogos de GLP1, en su mayoría de tipo gastrointestinal. Se prevé que estudios fase III a más

largo plazo se alcancen pérdidas de peso entre 20-30% del peso inicial.

## >> DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA OBESIDAD

Si consideramos a la obesidad una enfermedad crónica, deberíamos argumentar que, al igual que sucede con otras patologías crónicas, el tratamiento farmacológico debe ser crónico. Todos los estudios y ensayos clínicos que han realizado seguimiento tras la suspensión del tratamiento farmacológico han verificado que la recuperación ponderal es la norma en el 90-95% de los casos, volviendo a la situación previa, en la mayoría de los estudios con diferentes fármacos. Recientemente, los estudios STEP, realizan estudios de extensión, sin medicación, apreciándose una clara recuperación ponderal<sup>28,31</sup>.

Algunos pacientes que han sido capaces de emprender un cambio marcado en su estilo de vida que no podía realizar cuando tenía obesidad, pueden mantenerse sin tratamiento farmacológico. En otros casos, si el tratamiento farmacológico ha servido como tratamiento puente hacia otros procedimientos (quirúrgicos o endoscópicos) también podrían prescindir del tratamiento farmacológico.

Para aquellas personas que necesitan continuar con un tratamiento crónico y que les suponga una limitación el coste de los fármacos, tentativamente se puede proponer realizar tratamientos temporales o espaciar la dosificación (por ejemplo, liraglutida a días alternos o semaglutida cada 8-10 días), empleando la dosis máxima tolerable. No obstante, se trata de experiencias observadas en vida real, pero no contrastadas en ensayos clínicos.

## >> PROPUESTA DE PRIORIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA OBESIDAD

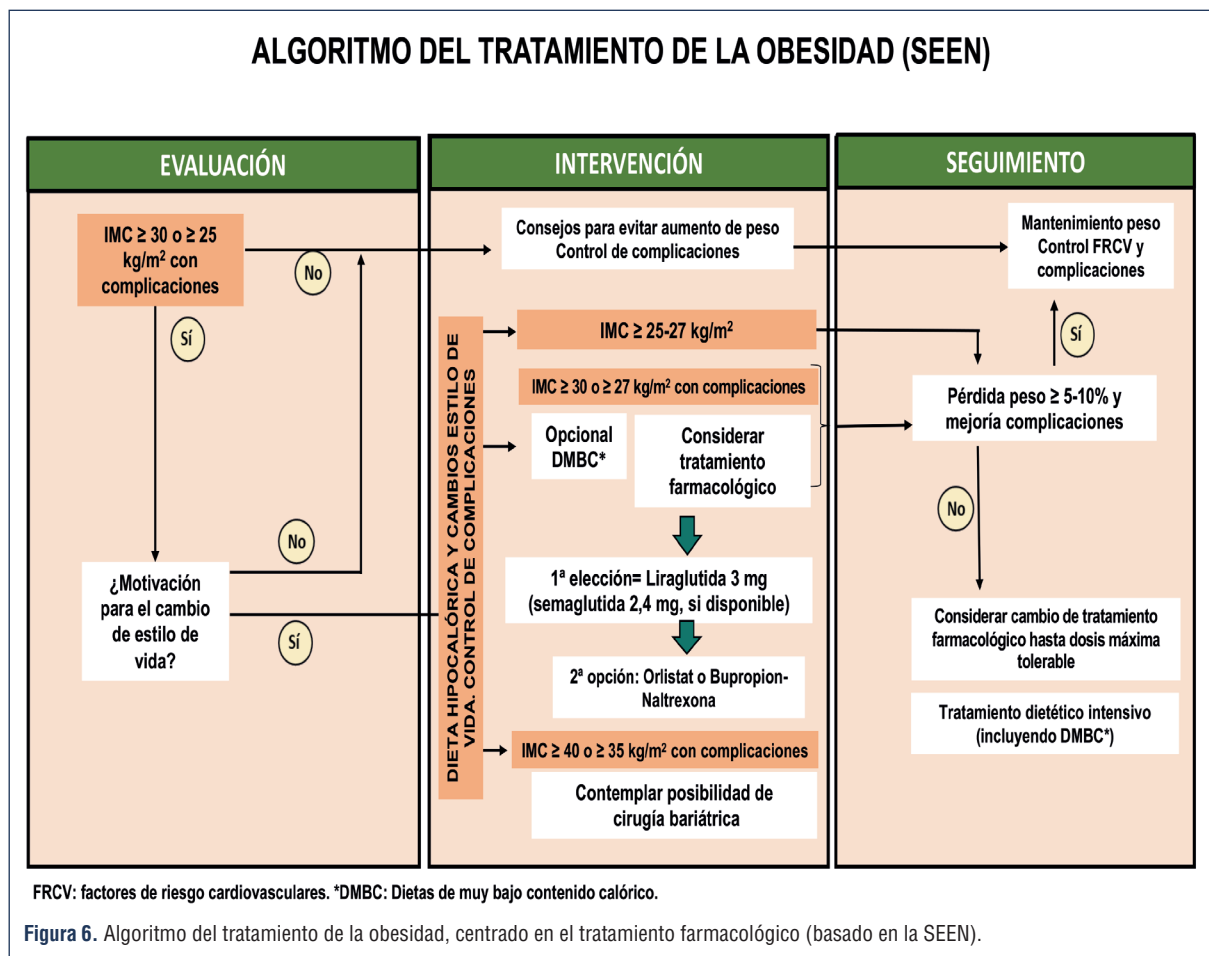
Considerando eficacia, seguridad, y contraindicaciones, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la Sociedad Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SPEO), elaboraron un consenso conjunto, donde consideran

que liraglutida 3 mg es la primera opción farmacológica para el tratamiento de la obesidad<sup>49</sup> (pendiente de comercialización de semaglutida 2,4 mg). En caso de ineficacia, efectos secundarios o intolerancia podrá optarse por orlistat o la combinación bupropion-naltrexona. Esta prelación también ha sido recogida por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) en el documento de abordaje integral de la obesidad<sup>50</sup> (figura 6) y que, a tenor de la reciente aprobación de semaglutida 2,4 mg, sin duda, ocupará un lugar preeminente en la elección farmacológica del tratamiento de la obesidad.

## >>CONCLUSIONES

La obesidad, como enfermedad crónica, requiere de una aproximación terapéutica que permita una disminución de peso significativa de manera persistente, con la finalidad de reducir el impacto de las comorbilidades asociadas. Este abordaje

pretende que, en la mayoría de los casos, el tratamiento de la obesidad deba incluir fármacos administrados de manera crónica para alcanzar cuotas de pérdida de peso mayores del 10% del peso corporal. Desde hace menos de diez años disponemos de fármacos eficaces y seguros para alcanzar las dianas terapéuticas previstas. La mayoría de los fármacos actuales y en desarrollo derivan de hormonas gastrointestinales (GLP1, GIP, amilina, glucagón, oxintomodulina...) que ejercen acciones múltiples, controlando el apetito, activando la termogénesis o participando en la regulación glucémica y lipídica. La combinación de dos o más moléculas potenciará las acciones alcanzando previsiones de pérdida de peso próximas a las obtenidas con cirugía bariátrica. Aunque el panorama de desarrollo científico es muy positivo, el principal reto para las personas con obesidad sigue siendo la accesibilidad universal al tratamiento farmacológico al no estar incluida su prestación sanitaria como susceptible de financiación.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Atlas mundial de obesidad. En <https://es.worldobesityday.org/resources/entry/world-obesity-atlas-2022> (acceso 3 de noviembre de 2022).
2. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019; 12: 40-66.
3. Ganguly R, Tian Y, Kong SX, et al. Persistence of newer anti-obesity medications in a real-world setting. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 143: 348-356.
4. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335 (7631): 1194-1199.
5. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27:155-161.
6. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med*. 2000;9:160-167.
7. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:30-39.
8. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadaira M, Erikson J, et al, for the COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376: 595-605.
9. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21:935-943.
10. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19:110-120.
11. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315: 990-1004.
12. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018; 39: 79-132.
13. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes*. 2014;38:784-793.
14. Halawi H, Khemani D, Eckert D, et al. Effects of liraglutide on weight, satiety, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet GastroenterolHepatol*. 2017;2: 890-899.
15. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843-854.
16. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management. *New Engl J Med*. 2015; 373:11-22.
17. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314: 687-99.
18. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017; 389: 1399-1409.
19. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, et al. Early weight loss with Liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity (Silver Spring)*. 2016; 24: 2278-88.
20. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, et al. Intensive behavioral therapy for obesity combined with Liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2019; 27: 75-86.
21. Wang FF, Wu Y, Zhu YH, Ding T, Batterham RL, Qu F, Hardiman PJ. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity / overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2018; 19: 1424-45.
22. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, et al. Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:719-28.

23. Sharma A, Ambrosy AP, DeVore AD, et al. Liraglutide and weight loss among patients with advanced heart failure and a reduced ejection fraction: insights from the FIGHT trial. *ESC Heart Fail.* 2018; 5:1035-43.
24. Lepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *Cell Metab.* 2018; 28: 23-32.e3.
25. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2117-28.
26. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 734-9.
27. Steinberg WM, Rosenstock, Wadden TA, Donsmark M, Jensen CB, DeVries JH. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care.* 2017; 40: 839-48.
28. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002.
29. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397: 971-84.
30. 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: 1403-13.
31. 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: 1414-25.
32. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022; 70: 5-13.
33. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias 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; 28: 2083-2091.
34. 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; 327:138-150.
35. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2022; 399: 259-69.
36. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Nov 2. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub ahead of print.
37. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 2016; 375: 240-46.
38. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8: 960-970.
39. Angelidi AM, Belanger MJ, Kokkinos A, Koliaki CC, Mantzoros CS. Novel Noninvasive Approaches to the Treatment of Obesity: From Pharmacotherapy to Gene Therapy. *Endocr Rev.* 2022; 43: 507-57.
40. Del Prato S, Gallwitz B, Holst JJ, Meier JJ. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. *Obes Rev.* 2022: e13372.
41. Kakouri A, Kanti G, Kapantais E, et al. New Incretin Combination Treatments under Investigation in Obesity and Metabolism: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14:869.
42. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; 18: 3-14.
43. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398: 143-155.
44. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385:503-15.

45. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398: 583-598.
46. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398:1811-24.
47. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387: 205-216.
48. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2·4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet*. 2021; 397: 1736-1748.
49. Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones F. Consenso ibérico sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en el paciente adulto: Posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SEEDO-SPEO) 2018. *Bariátrica & Metabólica Iberoamericana* 2018; 8.2.4: 2325-43.
50. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo. *Endocrinol, Diabetes Nutr*. 2021; 68: 130-6.