

# Nuevos fármacos para el tratamiento de la obesidad: cuando recuperar el control supone una razón para la esperanza

## *New pharmaceuticals for obesity treatment: when regaining control gives reason for hope*

Juan José González Soler

*Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Ourense.*

La obesidad es mucho más que un número en la báscula o un índice de masa corporal: es el resultado de complejas interacciones hormonales, genéticas, psicológicas y sociales, y desgraciadamente arrastra un estigma que pesa tanto como los kilos de más. Hasta hace poco, las opciones terapéuticas consistían en consejos de “comer mejor” y “moverse más”, apoyados —a menudo— en discursos de fuerza de voluntad que dejaban a la mayoría de pacientes con la sensación de no haber hecho lo suficiente. Hoy, moléculas como la semaglutida y la tirzepatida irrumpen como opciones fiables, capaces de reducir más del 15 % de peso corporal, asociando beneficios metabólicos y cardiovasculares sólidos.

### 1. Una historia de culpas y frustraciones

Hay enfermedades que “pesan” más que otras. Algunas son especialmente graves por sus síntomas, otras por su silencio. La obesidad pesa en ambos sentidos: afecta al cuerpo, sí, pero también a la salud mental de las personas que la padecen. No es entendida a la mirada de los demás pero tampoco a la percepción de uno mismo.

Durante años lo que ofrecía la medicina era poco: dietas, recomendaciones, ejercicio y mucha referencia a la Voluntad/ Esfuerzo. Y cuando todo eso fallaba —porque muchas veces fallaba—, solo quedaba el reproche y la culpa. Pero todo este argumentario comienza a tambalearse. Por fin, la ciencia comienza a estar del lado de las personas con obesidad y les ofrece algo que hacía mucho tiempo no tenían: esperanza

### 2. Semaglutida: la voz del intestino que convence al cerebro

En 2021, se aprobó semaglutida 2,4 mg administrada una vez por semana para el manejo de la obesidad. Los estudios demostraron una pérdida media de peso del 15–17 % en 68 semanas: cifras impensables para terapias anteriores<sup>1</sup>.

Pero lo más asombroso es que, detrás de cada kilo perdido, hay mejoras en la glucemia, la tensión arterial y los lípidos. A lo largo de estos años la molécula ha demostrado provocar beneficios clínicos en las comorbilidades asociadas a la obesidad como la insuficiencia cardiaca, la enfermedad renal crónica o la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica entre otras.

La semaglutida actúa imitando una molécula intestinal, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Cuando se libera tras la ingesta, envía señales al cerebro que generan sensación de saciedad y ralentizan el vaciado gástrico. La medicina ha aprendido a aprovechar esta comunicación bidireccional entre intestino y sistema nervioso central: no se trata de forzar la voluntad del paciente, sino de reequilibrar los mecanismos biológicos que empujan al cuerpo a almacenar energía.

Recientemente el estudio SELECT demostró una reducción del 20 % en eventos mayores —infarto, ictus, muerte cardiovascular— en pacientes con obesidad e historia de enfermedad cardiovascular pero sin diabetes. Hasta este estudio los fármacos para reducir peso nunca habían demostrado beneficio cardiovascular.<sup>2</sup>

### 3. Tirzepatida: doble diana, doble impacto

No pasó mucho tiempo antes de que surgiera tirzepatida, un fármaco que no solo activa el receptor de GLP-1 sino también el de GIP (polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa). En el estudio SURMOUNT-1, personas con obesidad (sin diabetes) alcanzaron hasta un 22,5 % de reducción de peso en 72 semanas y más de la mitad perdió al menos un 20 %.<sup>3</sup>

En aquellos con diabetes tipo 2 (SURMOUNT-2), la tirzepatida logró incluso una mejoría notable de la HbA1c —en muchos casos por debajo del 7 %— y pérdidas de peso del 15–16 %<sup>4</sup>. Además, los pacientes informan de alivio en el dolor articular, mejoría de la calidad del sueño cuando existe apnea y un estado de ánimo más estable.

Desde su comercialización esta molécula ha demostrado también beneficios metabólicos clínicamente relevantes con beneficio en el manejo de las patologías asociadas al exceso de adiposidad.

Los efectos adversos de estas dos moléculas, principalmente gastrointestinales, suelen remitir tras las primeras dosis: náuseas, alguna dispepsia moderada, pero muy pocos abandonan el tratamiento definitivamente.

Para muchos pacientes la semaglutida y la tirzepatida han cambiado su relación con la alimentación: "perder peso sin pasar hambre...", "comer sin sentirse culpable...".

#### 4. Más allá de semaglutida y tirzepatida: triagonistas y formulaciones orales

La semaglutida y la tirzepatida han abierto la puerta a una nueva generación de moléculas que combinan múltiples acciones hormonales. Un ejemplo prometedor es retatrutida, que añade al GLP-1 y al GIP un estímulo al receptor del glucagón. En un estudio de fase 2 se observó una pérdida de peso de hasta el 24,2 % a las 48 semanas<sup>5</sup>, superando incluso a la cirugía bariátrica en algunos pacientes.

Otra vía fascinante es la de los agonistas orales no peptídicos del receptor GLP-1, como orforglipron. Evitar las inyecciones y el ayuno previo puede marcar la diferencia en términos de adherencia y quizás reducir los costes de producción. En fase 2, orforglipron indujo reducciones de peso cercanas al 15 % en 36 semanas.<sup>6</sup>

Por último, la combinación de semaglutida con análogos de amilina —por ejemplo, cagrilintida— busca reforzar la señal de plenitud y modular el apetito de forma aún más eficaz<sup>7</sup>. Mientras tanto, otros agentes como el bimagrumab, que influyen en la relación músculo-grasa, o moléculas que actúan sobre el factor GDF-15 (un regulador del peso corporal y la inflamación) ampliarán aún más nuestro arsenal terapéutico.<sup>8</sup>

#### 5. De la imagen corporal a la salud global

Durante años, la obesidad se ha visto como un problema estético: "pierde peso para verte bien".

Pero quienes la padecen saben que el impacto va mucho más allá del espejo. Los nuevos agonistas de incretinas permiten, por fin, recuperar el control sobre el apetito: dejan de comer "por impulso" y empiezan a responder a las señales naturales de saciedad.

A medida que la masa grasa disminuye, se ponen en marcha beneficios palpables: el dolor en rodillas y caderas se atenúa, las articulaciones recuperan su flexibilidad y la rigidez matinal cede paso a una movilidad más fluida. El sueño mejora al reducirse los episodios de apnea, y muchos pacientes describen un alivio en los niveles de ansiedad relacionados con la comida.

Además, ver parámetros como la presión arterial o la glucemia estabilizarse genera una sensación de seguridad frente al temor de enfermedades cardiovasculares. No es solo "verse mejor": es sentirse más sano, más activo y más confiado en cada paso del día. Este cambio de perspectiva, que integra cuerpo y mente, sitúa la terapia farmacológica como un componente clave en un abordaje multidimensional de la obesidad.

#### 6. Retos de acceso: equidad y sostenibilidad

A pesar del entusiasmo clínico, la realidad económica pone freno a muchos pacientes. En España y en los otros países de nuestro entorno, semaglutida y tirzepatida aún no forman parte del catálogo de medicamentos financiados, lo que limita su uso a quienes pueden costearlo. Esto plantea un dilema ético: ¿reservaremos estos avances para quienes disponen de recursos?

Las autoridades sanitarias tendrán que evaluar el coste-efectividad considerando no solo el precio del fármaco, sino el ahorro en complicaciones a largo plazo relacionadas con la obesidad. El desafío es diseñar políticas que permitan un acceso justo y eviten la brecha sanitaria.

Además, la obesidad es una enfermedad crónica: cesar el tratamiento suele conllevar recuperación de peso como se muestra en el SURMOUNT-4 con tirzepatida. Esto obliga a plantear programas de mantenimiento, monitorización estrecha y estrategias de soporte psicosocial. ¿Deberían estos fármacos considerarse como terapia crónica, similar a lo que ocurre con la hi-

pertensión? Los equipos clínicos y las gestoras sanitarias deben anticiparse a estas preguntas individualizando las opciones terapéuticas y definiendo programas terapéuticos para los distintos perfiles de pacientes con obesidad

### 7. Un nuevo lenguaje, un nuevo enfoque

Más allá de la farmacología, ha llegado el momento de transformar nuestro lenguaje. Hablar de “obesos” implica una etiqueta que reduce a la persona a su enfermedad. Decir “personas con obesidad” sitúa el foco en el individuo, en su historia y dignidad.

Es tarea de profesionales, administraciones, medios de comunicación y educadores desterrar el discurso de la culpa y abrazar la comprensión de la obesidad como enfermedad multifactorial. Necesitamos potenciar las intervenciones grupales, el asesoramiento nutricional con acompañamiento psicológico y el apoyo continuo para que los pacientes no se sientan solos tras la receta.

### 8. Mirando hacia el futuro: investigación y personalización

La senda ya recorrida demuestra que la combinación de avances científicos y sensibilidad clínica puede cambiar el panorama de la obesidad. Ahora, el reto es profundizar en la medicina personalizada: ¿qué fármaco es el más eficaz para cada perfil genético, metabólico y psicosocial?

Se están desarrollando biomarcadores que ayuden a predecir la respuesta a semaglutida o tirzepatida y a identificar a quienes podrían beneficiarse más de un triagonista. Al mismo tiempo, la inteligencia artificial aplicada a grandes bases de datos de pacientes puede optimizar dosis, intervalos y combinaciones.

Pero no basta con innovar en el laboratorio: es esencial implicar a los pacientes, escuchar sus experiencias y adaptar los protocolos a sus expectativas y ritmos de vida. La investigación cualitativa, con entrevistas en profundidad, debería acompañar a los ensayos clínicos convencionales.

### Conclusión: una llamada a la acción compartida

Nunca antes habíamos contado con herramientas farmacológicas tan potentes y seguras para tratar la obesidad. Semaglutida y tirzepatida nos brindan, por fin, la posibilidad de ofrecer esperanza real a millones de personas. Nos toca a los clínicos exigir su inclusión en la cartera de servicios, a los gestores sanitarios evaluar su impacto global y a la sociedad abandonar el prejuicio.

Detrás de cada historia de obesidad hay un relato de lucha, de dolor y de valentía. Si disponemos de medicaciones que devuelven el control del apetito y mejoran la salud integral, nuestro deber es asegurarnos de que estén al alcance de todos. Solo así podremos transformar la obesidad de un estigma doloroso en una enfermedad crónica manejable, digna de cuidado y libre de culpa.

#### CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflictos de interés relacionados con este manuscrito.

#### FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido financiación específica de entidades públicas, comerciales o sin ánimo de lucro.

### REFERENCIAS

1. Wilding JPH, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989–1002.
2. Lincoff AM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221–2232.
3. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–216.
4. Frandsen, C. S., et al. (2023). SURMOUNT-2: tirzepatide for treatment of type 2 diabetes with obesity—a double-blind randomised, controlled trial. *The Lancet*, 402(10402), 586–588.
5. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514–526.
6. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, Ma X, Mather KJ, Haupt A, Robins D, Pratt E, Kazda C, König M; GzGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(10):877–888.
7. Frías JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingway I, Macura S, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2-4 mg with once-weekly semaglutide 2-4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2023;402(10403):720–730.
8. Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R, Rooks DS, Laurent D, Petricoul O, et al. Bimagrumb: A novel fat–muscle partitioning agent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):e723–e737.