

# AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 (Y SUS VARIANTES) EN OBESIDAD: ENTRE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA Y LA RESPONSABILIDAD CLÍNICA

## GLP-1 RECEPTOR AGONISTS (AND RELATED AGENTS) IN OBESITY: BALANCING THERAPEUTIC INNOVATION AND CLINICAL RESPONSIBILITY

Javier Escalada<sup>1</sup>

1. Director del Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra.

La obesidad ha dejado de ser, desde hace tiempo, una condición susceptible de abordajes episódicos o meramente conductuales. Su reconocimiento como enfermedad crónica, compleja y de curso progresivo obliga a repensar las herramientas terapéuticas disponibles y, sobre todo, el modo en que estas se integran en una estrategia asistencial coherente. En este contexto, la aparición de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y de los duales GLP-1/GIP representa un punto de inflexión que merece una reflexión serena, alejada tanto del entusiasmo acrítico como del escepticismo defensivo.

La eficacia de estos fármacos en la reducción del peso corporal ha modificado de forma sustancial las expectativas terapéuticas en obesidad. Por primera vez, la farmacología ha demostrado una capacidad consistente para inducir pérdidas ponderales de magnitud clínicamente relevante, con impacto favorable sobre múltiples comorbilidades o, mejor dicho, complicaciones asociadas. Este hecho, por sí solo, obliga a revisar el lugar tradicionalmente secundario que la terapia farmacológica ha ocupado en el tratamiento de la obesidad y a cuestionar inercias asistenciales arraigadas. No obstante, el verdadero alcance de los arGLP-1 y los duales GLP1/GIP no reside únicamente en los kilogramos perdidos. Su valor clínico se manifiesta en la mejora global del riesgo cardiometabólico, en la atenuación de procesos inflamatorios crónicos y en la reducción de eventos que condicionan la morbimortalidad a largo plazo(1,2). Desde esta perspectiva, su uso trasciende el control del peso para situarse en el ámbito de la prevención secundaria y, potencialmente, primaria de enfermedades de alto impacto sanitario.

Conviene, sin embargo, subrayar que la respuesta terapéutica no es homogénea (3). La variabilidad interindividual en la pérdida de peso y en la tolerancia al tratamiento es considerable, lo que recuerda que no existen soluciones universales para una enfermedad tan heterogénea como la obesidad. Este hecho refuerza la necesidad de un juicio clínico individualizado, basado no solo en criterios antropométricos, sino también en el perfil

metabólico, funcional y social de la persona que vive con obesidad.

Uno de los debates más recurrentes en torno a estos tratamientos se ha centrado en su efecto sobre la composición corporal. La rápida reducción ponderal ha suscitado preocupaciones legítimas sobre la posible pérdida de masa magra/muscular y sus implicaciones funcionales. Sin embargo, una lectura atenta de la evidencia disponible invita a una interpretación más matizada. La pérdida inicial de masa libre de grasa (masa muscular) parece formar parte de la adaptación fisiológica a la reducción del peso, sin que ello se traduzca necesariamente en deterioro funcional(4). Antes bien, cuando el tratamiento se acompaña de una intervención nutricional estructurada y de ejercicio físico programado, se observan mejoras en la capacidad funcional y una reducción de la obesidad sarcopénica. El fármaco, por tanto, no sustituye al abordaje integral, lo exige.

Otro aspecto clave es el de la seguridad, porque no debemos olvidar que estamos ante tratamientos de uso potencialmente prolongado en poblaciones amplias. El perfil de efectos adversos de los arGLP-1 y duales GLP1/GIP es conocido y, en términos generales, predecible(5). Las manifestaciones gastrointestinales constituyen el principal motivo de intolerancia y abandono, especialmente en las fases iniciales del tratamiento. Aunque en la mayoría de los casos son transitorias, la intolerancia no es banal cuando compromete la adherencia y los resultados a largo plazo. Ello subraya la importancia de una prescripción prudente, con escalado progresivo de dosis y seguimiento cercano

Más allá de la tolerabilidad digestiva, la literatura reciente (6), ha revisado otras señales de seguridad que han suscitado debate, incluyendo la posible asociación con pancreatitis, patología tiroidea o alteraciones del estado de ánimo, entre ellas depresión o ideación suicida. En la mayoría de estos escenarios, la evidencia disponible no permite establecer relaciones causales consistentes ni incrementos claros del riesgo absoluto, pero su consideración resulta pertinente en un contexto de creciente exposición poblacional. El análisis crítico

### Autor para la correspondencia

Javier Escalada

Dpto. de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Avenida Pío XII, 36 · 31008 Pamplona, España

Tlf.: +34 948 255 400 | E-Mail: fescalada@unav.es

de estas señales exige distinguir entre asociaciones observacionales, sesgo de confusión por indicación y riesgos absolutos reales, evitando tanto la banalización como la sobrerreacción.

En relación con la seguridad a largo plazo, y en particular con el riesgo oncológico, la evidencia acumulada hasta el momento no justifica alarmas infundadas (7). Antes al contrario, los datos sugieren que la mejora del entorno metabólico podría asociarse a una reducción del riesgo de determinados tumores vinculados a la obesidad. No obstante, la prudencia metodológica y la vigilancia continuada forman parte inseparable del uso responsable de cualquier innovación terapéutica de amplio alcance.

En este contexto de vigilancia, ha emergido recientemente el debate sobre una posible asociación entre estos fármacos y la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una entidad infrecuente, pero potencialmente grave. La señal procede fundamentalmente de estudios observacionales con resultados heterogéneos. Algunos análisis han descrito un aumento relativo del riesgo con semaglutida, mientras que otros no han confirmado dicha asociación o incluso han sugerido un efecto neutro o protector. Una reciente revisión sistemática que integra más de tres millones de pacientes pone de manifiesto que estas discrepancias se explican en gran medida por un marcado sesgo de confusión por indicación: los pacientes tratados con arGLP-1 presentan mayor prevalencia de diabetes avanzada, obesidad y enfermedad cardiovascular, todos ellos factores de riesgo independientes para NOIA (8). Incluso en los escenarios de mayor riesgo relativo descritos, el riesgo absoluto permanece muy bajo y claramente superado por el beneficio cardiovascular demostrado. En conjunto, la evidencia no permite establecer una relación causal, pero sí justifica una actitud de prudencia clínica y adecuada información al paciente.

Otro aspecto menos visible pero clínicamente relevante es el riesgo de deficiencias nutricionales asociadas al uso prolongado de estos fármacos (9). La reducción marcada de la ingesta energética, junto con cambios en los patrones alimentarios, puede favorecer déficits de micronutrientes esenciales en determinados pacientes. Este fenómeno no debe interpretarse como un efecto adverso directo del fármaco, sino como una consecuencia de su potente efecto anorexígeno cuando no se acompaña de una adecuada supervisión nutricional. La obesidad tratada farmacológicamente no exime del riesgo de malnutrición, y este hecho obliga a integrar de manera sistemática la evaluación nutricional en el seguimiento clínico.

La discontinuación del tratamiento plantea, quizá, uno de los retos conceptuales más relevantes (10). La recuperación ponderal tras la retirada de estos fármacos ha sido interpretada en ocasiones como un fracaso terapéutico (el famoso “efecto rebote”). Sin embargo, esta lectura resulta simplista. La obesidad es una enfermedad crónica y recidivante, y la pérdida de los beneficios tras la suspensión del tratamiento

farmacológico no difiere de lo observado en otras enfermedades crónicas cuando se interrumpe una terapia eficaz. Pretender tratamientos de duración limitada para una patología de curso prolongado refleja una incompreensión del problema más que una limitación del fármaco. Ello exige una comunicación honesta sobre expectativas, duración y objetivos terapéuticos, así como la integración en programas de seguimiento a largo plazo, preferentemente en el marco de equipos multidisciplinares.

Finalmente, no puede obviarse el debate sobre el coste y la sostenibilidad. El impacto económico de la obesidad sobre los sistemas sanitarios es enorme y se concentra, de forma desproporcionada, en las complicaciones cardiovasculares. Evaluar los arGLP-1 exclusivamente desde la óptica de su coste directo supone ignorar su potencial para modificar este escenario. La cuestión clave no es si estos tratamientos deben utilizarse, sino cómo, en quiénes y bajo qué criterios de priorización.

En este sentido, las recientes consideraciones de la Organización Mundial de la Salud, que ha evaluado estas terapias como potencialmente esenciales para el tratamiento crónico de la obesidad, aunque de momento sólo las han reconocido en diabetes con enfermedad cardiovascular o renal y obesidad, introducen una dimensión adicional al debate. La OMS subraya no solo su eficacia, sino también la necesidad de garantizar criterios de equidad, no discriminación y priorización basada en riesgo (11). Este posicionamiento traslada la discusión desde el entusiasmo clínico hacia la responsabilidad de los sistemas sanitarios, recordando que la obesidad es una enfermedad crónica que merece acceso proporcional a terapias eficaces, en el marco de políticas sostenibles.

En conclusión, los arGLP-1 y los duales GLP-1/GIP representan un avance sustancial en el tratamiento de la obesidad, cuyo impacto trasciende la reducción ponderal para situarse en el ámbito de la modificación del riesgo cardiometabólico. Su integración en la práctica clínica obliga, sin embargo, a asumir la obesidad como una enfermedad crónica que requiere estrategias terapéuticas prolongadas, evaluadas de forma continuada desde una perspectiva de beneficio-riesgo. La identificación de señales de seguridad infrecuentes debe abordarse con rigor metodológico y contextualización clínica, evitando interpretaciones simplistas que comprometan tanto la confianza como el uso adecuado de estas terapias. Solo una prescripción individualizada, acompañada de seguimiento estructurado y responsabilidad clínica, permitirá consolidar estos fármacos como una herramienta eficaz, segura y sostenible en el abordaje de la obesidad.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Drucker DJ. The expanding landscape of GLP-1 medicines. *Nat Med.* 2026 ;32(1):47-57. doi: 10.1038/s41591-025-04124-5. Epub 2026 Jan 2. PMID: 41482564.
2. Nauck MA, Tuttle KR, Tschöp MH, Blüher M. Glucagon-like receptor agonists and next-generation incretin-based medications: metabolic, cardiovascular, and renal benefits. *Lancet.* 2026;S0140-6736(25)02105-1. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02105-1. Epub ahead of print. PMID: 41547366.
3. Webster CM, Mittal N, Dhurandhar EJ, Dhurandhar NV. Potential contributors to variation in weight-loss response to liraglutide. *Obes Rev.* 2023;24(7):e13568. doi: 10.1111/obr.13568. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37069131.
4. Alissou M, Demangeat T, Folope V, et al. Impact of Semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study. *Diabetes Obes Metab.* 2026;28(1):112-121. doi: 10.1111/dom.70141. Epub 2025 Oct 9. PMID: 41068996; PMCID: PMC12673431.
5. Kushner RF, Almandoz JP, Rubino DM. Managing Adverse Effects of Incretin-Based Medications for Obesity. *JAMA.* 2025;334(9):822-823. doi: 10.1001/jama.2025.11153. PMID: 40728833.
6. Ballesteros-Pomar MD, Bretón I. Adverse effects and other aspects of drugs with incretin effect. *Med Clin (Barc).* 2025;165(2):107041.
7. Yabut JM, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 medicines and cancer. *Nat Cancer.* 2026 Jan 16. doi: 10.1038/s43018-025-01110-1. Epub ahead of print. PMID: 41545715.
8. Hidalgo Ramos RA, Ortiz M, Dufner Krieger S, Secades D. Semaglutide and Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus.* 2025;17(8):e89656. doi: 10.7759/cureus.89656. PMID: 40926946; PMCID: PMC12415119.
9. Urbina J, Salinas-Ruiz LE, Valenciano C, Clapp B. Micronutrient and Nutritional Deficiencies Associated With GLP-1 Receptor Agonist Therapy: A Narrative Review. *Clin Obes.* 2026;16(1):e70070. doi: 10.1111/cob.70070. PMID: 41549912.
10. Tzang CC, Wu PH, Luo CA, et al. Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2025 Nov 28;90:103680. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103680. PMID: 41399474; PMCID: PMC12702299.
11. Celletti F, Farrar J, De Regil L. World Health Organization Guideline on the Use and Indications of Glucagon-Like Peptide-1 Therapies for the Treatment of Obesity in Adults. *JAMA.* 2026;335(5):434-438.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Escalada J. Agonistas del receptor GLP-1 (y sus variantes) en obesidad: entre la innovación terapéutica y la responsabilidad clínica. *An RANM.* 2026;143(01): 12-14. DOI: 10.32440/ar.2026.143.01.ed01

---