

## ARTÍCULO COMENTADO MES DE NOVIEMBRE DE 2026

### ÁREA DE OBESIDAD

**Artículo comentado:** Responders Vs. Non-Responders or How to Predict the Response to GLP-1 or GLP-1/GIP Receptor Agonist Therapy

**Autores del trabajo:** Alina Kuryłowicz; Leszek Czupryniak .

**Citación (Revista):** Diabetes Obes Metab 2026.

**DOI:** <https://doi.org/10.1111/dom.71226>

**Autor del comentario:** María Hayón Ponce

**Fecha:** 18 de octubre 2026

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO:** La variabilidad en la respuesta al tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 y agonistas duales de GLP-1/GIP representa un desafío clínico significativo en el manejo de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Aunque estos fármacos logran resultados notables, los pacientes experimentan diferencias sustanciales en pérdida de peso y el control glucémico, existiendo desde no-respondedores hasta super-respondedores. Para abordar esta heterogeneidad, este estudio examina múltiples factores predictivos, que abarcan desde el perfil metabólico basal, la función tiroidea y la microbiota intestinal, hasta marcadores farmacogenómicos recientes en los genes *GLP1R* y *GIPR*.

**POBLACIÓN DE ESTUDIO:** Revisión narrativa. Se realizó una búsqueda en PubMed (2005–2026) para identificar predictores biológicos, genéticos, metabólicos, hormonales, conductuales y psicosociales de una respuesta diferencial. La evidencia se organiza en torno a tres contextos clínicamente distintos: el control glucémico en la diabetes tipo 2 (DM2); la pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad sin DM2; y el beneficio metabólico dual en aquellas personas que presentan ambas entidades clínicas.

**RESULTADOS:** La heterogeneidad en la respuesta es más pronunciada en la obesidad sin diabetes; en este contexto, la falta de respuesta (definida habitualmente como una pérdida de peso corporal total inferior al 5 %) afecta aproximadamente al 10 % de los participantes en ensayos controlados, mientras que los datos de cohortes en vida real sugieren una frecuencia mayor en la práctica clínica habitual. En la DM2, la falta de respuesta glucémica es menos frecuente, pero resulta clínicamente significativa. En los tres escenarios, la respuesta observada al inicio del tratamiento constituye el predictor más útil y práctico de los que se dispone actualmente. Un estudio reciente de asociación de genoma completo (GWAS) ha revelado asociaciones entre variaciones en el gen *\*GLP1R\** (que codifica la diana terapéutica) y la eficacia en la pérdida de peso como la tolerabilidad gastrointestinal. Además, se observó vínculos entre variantes específicas del gen *\*GIPR\** y la aparición de náuseas y vómitos asociados al uso de tirzepatida. No obstante, dado que estos hallazgos provienen de una única cohorte, se basan en datos autodeclarados y aún no han sido replicados, deben considerarse

*Información elaborada por María Hayón Ponce, Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de las Nieves*

únicamente como generadores de hipótesis, y no como una base para realizar genotipado a nivel individual. Los predictores de carácter metabólico, relacionados con el microbioma o de naturaleza neuroendocrina, se encuentran en una fase de investigación aún más preliminar.

**LIMITACIONES:** El estudio presenta limitaciones metodológicas al tratarse de una revisión narrativa, con búsqueda limitada a PubMed/MEDLINE y sin evaluación formal del riesgo de sesgo. Los estudios incluidos son heterogéneos en población, fármacos y definición de respuesta, y muchos predictores emergentes (genéticos, neuroendocrinos y del microbioma) cuentan con evidencia preliminar y escasa replicación. Además, no se presenta un modelo predictivo validado externamente, por lo que estos hallazgos aún no permiten individualizar de forma fiable el tratamiento antes de iniciarlo.

**CONCLUSIONES PRINCIPALES:** La respuesta a los agonistas GLP-1 y duales GIP/GLP-1 es heterogénea y refleja la diversidad fisiopatológica de la obesidad y de la DM2. No existe una característica basal aislada que prediga de forma fiable la respuesta individual. La respuesta temprana al tratamiento sigue siendo el indicador más confiable para individualizar la terapia médica: evolución del peso en obesidad y, en DM2, de la HbA1c. Los datos genéticos, así como los marcadores del microbioma, neuroendocrinos y conductuales, abren una vía hacia la medicina de precisión, pero todavía no permiten seleccionar fármacos ni anticipar de forma fiable los efectos adversos.

**OPINIÓN PERSONAL:** Los elementos de un enfoque individualizado que resultan más factibles de implementar en la actualidad son una caracterización clínica y metabólica exhaustiva, junto con un seguimiento estructurado de la respuesta inicial al tratamiento. Por el contrario, el genotipado farmacogenómico para detectar variantes en los genes GLP1R y GIPR y los predictores basados en el genoma, el microbioma y la neuroimagen deben reservarse para el ámbito de la investigación hasta que estudios de mayor envergadura, replicados y con una mayor diversidad poblacional, confirmen su utilidad clínica y su relación coste-eficacia que justifiquen su análisis a nivel individual.

**APLICABILIDAD CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN DERIVADAS DEL ESTUDIO:** En la práctica clínica, este trabajo apoya incorporar una evaluación estructurada de la respuesta temprana, evitando decisiones basadas exclusivamente en la impresión clínica. La evaluación de la respuesta a las 16 semanas es la herramienta más sólida y accionable para decidir si mantener, titular, cambiar de fármaco o intensificar la intervención conductual. Desde el punto de vista investigador, es necesario la creación de cohortes prospectivas amplias y diversas que integren datos farmacogenómicos, del microbioma, de neuroimagen y conductuales, estratificados según la indicación clínica, que determinen si es posible implementar una prescripción guiada por el genotipo que sea equitativa, asequible y clínicamente útil.

**RESUMEN PARA LA POBLACIÓN GENERAL Y PACIENTES:** No todos los pacientes responden igual al tratamiento para la obesidad. Esto se debe probablemente a múltiples factores como las características metabólicas de cada persona, los mecanismos que regulan el apetito, la tolerancia al medicamento, los hábitos y otros factores individuales. Actualmente, no existe una prueba genética ni un análisis de sangre que permita saber con seguridad, la respuesta terapéutica, por eso es importante hacer un seguimiento médico individualizado y decidir cuál es la mejor estrategia terapéutica. El objetivo no es solamente perder peso, sino conseguir un beneficio metabólico y de salud sostenible con un tratamiento adecuado para cada persona

*Información elaborada por María Hayón Ponce, Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de las Nieves*

## GRÁFICO, FIGURA O INFOGRAFÍA

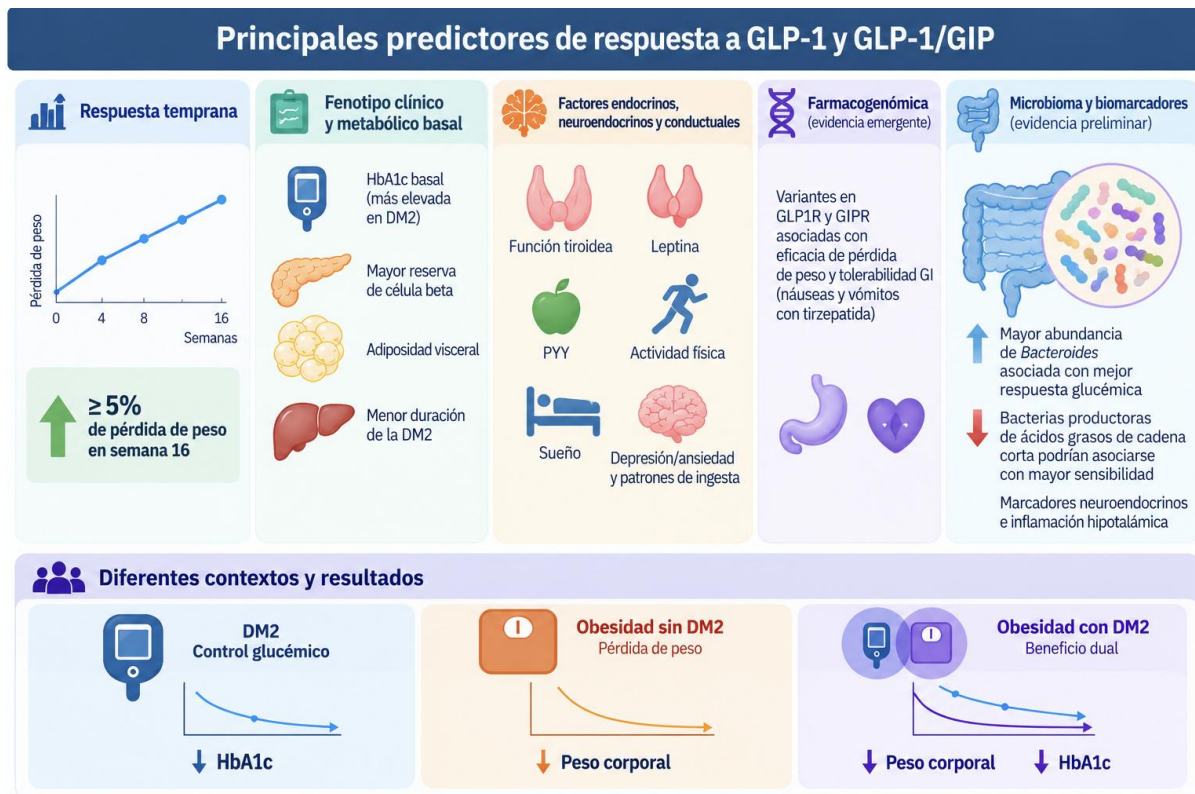


Imagen generada por OpenAI, ChatGPT 2026.