



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AGONISTAS GLP-1

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

San Juan de Alicante

Diciembre de 2025

Autor: Pablo Brotons Verdete

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Aní Gasparyan Hovhannisyan

Contenido

1.INTRODUCCIÓN	3
1.1 HISTORIA Y EVOLUCIÓN	3
1.2 MECANISMO DE ACCIÓN	4
1.2.1 Órganos diana	5
1.3 PANORAMA DE LOS AGONISTAS GLP-1	7
1.3.1. Exenatida (Byetta, Bydureon)	7
1.3.2. Liraglutida (Victoza, Saxenda)	8
1.3.3. Dulaglutida (Trulicity)	9
1.3.4. Semaglutida (Ozempic, Rybelsus, Wegovy)	10
1.3.5 Tirzepatida (Mounjaro, Zepbound)	11
1.3.6 Efpeglenatida	12
1.3.7 En investigación	12
1.4 CONTEXTO ACTUAL	13
1.4.1 Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2	13
1.4.2 Tratamiento de la obesidad	15
2. HIPÓTESIS-OBJETIVOS.....	17
3. MATERIALES Y MÉTODOS	18
4.RESULTADOS	21
4.1 PERFIL DE SEGURIDAD GENERAL	21
4.1.1 Eventos gastrointestinales	21
4.1.2 Hipoglucemia	23
4.1.3 Función renal	25
4.1.4 Eventos cardiovasculares y mortalidad	26
4.1.5 Problemas hepatobiliares y función hepática	28
4.2 EVENTOS ADVERSOS ADICIONALES Y POBLACIONES ESPECIALES	30
4.2.1 Población adolescente	30
4.2.2 Anticuerpos Anti-Fármaco e inmunogenicidad	31
4.2.3 Neoplasias	31
4.2.4 Salud ósea y fracturas	32
4.2.5 Eventos psiquiátricos y suicidio	32
5. DISCUSIÓN.....	32
6. CONCLUSIÓN.....	34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1.INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA Y EVOLUCIÓN

En los años 80 y 90 comenzó a describirse la molécula que hoy conocemos como GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1). Fue descrita como parte de los productos derivados del gen pro-glucagón gracias a los trabajos de investigación de Daniel J. Drucker, Jens Juul Holst, Joel Habener, Svetlana Mojsov. Aquí, Svetlana Mojsov, por ejemplo, sintetizó fragmentos de GLP-1, Habener/Ducker demostraron que las formas GLP-1 estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa, lo cual, lo hacía realmente importante para evitar hipoglucemias. ^(1,2,3)

Algunos de los inconvenientes más importantes que los investigadores destacaban eran que este péptido presentaba una vida media muy corta ya que es degradado rápidamente por la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4), lo que reducía su utilidad terapéutica si se administraba de manera directa. ^(1,4)

En la década de los 90, se descubrió que, existía en el veneno del lagarto Gila ("Gila Monster") una molécula muy parecida a GLP-1, pero mucho más resistente a la degradación y con ello más prometedora como base para un fármaco ^(1,2). Más adelante en 2005, se aprobó el primer agonista del receptor GLP-1, que deriva de la exendina-4: la exenatida. ⁽¹⁾

Partiendo del descubrimiento de la exenida-4, hubo un gran avance en el campo de la investigación de estos fármacos y de la clínica a nivel terapéutico. Empezaron a desarrollarse nuevas moléculas con una vida media mayor, lo que permitiría reducir las dosis diarias y administrar dosis semanales. Uno de los ejemplos es la liraglutida (inyección diaria), que más adelante quedó en un segundo plano gracias al desarrollo de otros análogos como la semaglutida, dulaglutida, etc. ^(1,5), todos ellos administrados por vía subcutánea.

Otro avance sin precedente fue la formulación oral. En septiembre de 2019 se aprobó Rybelsus®, que es semaglutida en comprimidos, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, además de la dieta y el ejercicio ^(6,7). Cabe destacar,

además, que se está desarrollando una versión oral de Wegovy®(semaglutida) para tratar de manera crónica la obesidad y que la FDA podría dar el visto bueno para finales de 2025 ⁽⁸⁾.

1.2 MECANISMO DE ACCIÓN

El descubrimiento de los agonistas GLP-1 constituye uno de los avances más significativos relacionados con la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad de las últimas décadas. Para ir a la raíz de la cuestión y explicar el mecanismo de estos fármacos, es importante, primero, describir el papel que tiene naturalmente la hormona GLP-1 en nuestro organismo, para más adelante entender cómo actúan estos fármacos análogos. ⁽⁹⁾

El GLP-1, es una hormona que forma parte de nuestro sistema endocrino y tiene una función crucial en la regulación de metabolismo energético. Esta molécula está constituida por 42 aminoácidos, deriva del proglucagón y coordina diversos órganos y sistemas para mantener un equilibrio metabólico tras las ingestas. ⁽⁹⁾

A nivel postprandial GLP-1, se sintetiza en las células enteroendocrinas tipo L, que se encuentran distribuidas en puntos específicos del tracto gastrointestinal, destacando mayor concentración en el íleon distal y el colon. Estas células ejercen su función como sensores nutricionales, capaces de distinguir no solo glucosa, sino otros nutrientes como aminoácidos, ácidos biliares, lípidos y proteínas. ^(9,10,11)

Cuando realizamos una ingesta, las células L tardan unos 3-5 minutos en liberar GLP-1 a la circulación. Esta respuesta tan rápida viene dada por la estimulación de estas células, por parte de la glucosa presente en el intestino a través del transportador SGLT1. Cabe destacar que este último no es el único mecanismo para activar estas células tipo L, existe además un mecanismo relacionado con estímulos hormonales y neuronales que desencadenan una respuesta compleja asociada a la ingesta nutricional. ⁽¹⁰⁾

Esta liberación postprandial de GLP-1 forma parte de los que conocemos como “efecto incretina”. Este fenómeno define como la ingesta de glucosa desencadena una liberación de insulina mucho más elevada que cuando se

administra la misma cantidad de glucosa por vía intravenosa para lograr niveles sanguíneos idénticos. Este efecto, es el responsable hasta de un 70% de la secreción de insulina en personas sanas y es este, por lo tanto, el mecanismo natural que los investigadores han utilizado para desarrollar los actuales tratamientos con agonistas GLP-1. (12,13,14)

1.2.1 Órganos diana

Una vez es liberado GLP-1, se desenvuelve como una hormona pleiotrópica, es decir, desencadena diferentes respuestas en diversos tejidos y órganos; esto se debe a que el receptor de GLP-1 se encuentra en diversos tejidos del cuerpo humano. (15)



Órgano Diana	Efectos Principales	Mecanismo de Acción
Páncreas (Células Beta)	• Aumenta la segregación de insulina dependiente de glucosa • Actúa como factor trópico (aumenta proliferación y supervivencia celular) • Estimula la transcripción del gen de la insulina	Unión del receptor GLP-1 activa cascada de señalización intracelular con intervención de proteínas G y aumento de AMPc
Páncreas (Células Alfa)	• Inhibe la secreción de glucagón en ambiente hiperglucémico • Efecto dependiente de glucosa (no causa hipoglucemia) • Previene riesgos cuando los niveles de azúcar son normales o bajos	Mecanismos directos e indirectos con intervención de insulina, GABA, zinc y somatostatina
Estómago	• Retrasa el vaciado gástrico • Regula la velocidad de absorción de glucosa • Contribuye a la sensación de saciedad después de comer	Ralentización del vaciado gástrico que modula la velocidad de llegada de nutrientes al intestino delgado
Cerebro	• Aumenta la sensación de saciedad y disminuye el impulso de comer • Propiedades neuroprotectoras contra degeneración, isquemia e inflamación • Reduce el tamaño de infarto cerebral • Reduce apoptosis neuronal y estrés oxidativo • Estimula neuroplasticidad y neurogénesis	Receptores distribuidos en núcleo arqueado, núcleo paraventricular, hipotálamo ventromedial y área postrema; Actúa como regulador central del apetito
Sistema Cardiovascular	• Efectos vasoprotectores, anti-esclerosantes y cardioprotectores • Mejora la función endotelial • Reduce formación de placas ateroscleróticas • Reduce inflamación vascular • Protege contra isquemia coronaria • Dilata arteriolas cerebrales e incrementa flujo sanguíneo cerebral • Disminuye presión arterial y riesgo de accidentes cardiovasculares	Receptores en células endoteliales, músculo liso vascular y miocardio; Unión del ligando desencadena efectos protectores

(9,10,15,16,17,18,19,20,21,22,23)

1.3 PANORAMA DE LOS AGONISTAS GLP-1

1.3.1. Exenatida (Byetta, Bydureon)

Categoría	Característica	Detalles
IMPORTANCIA	Histórica	Primer agonista GLP-1 del mercado, revolucionó terapia DM2
	Origen	Derivada de exendina-4
BYETTA	Tipo	Acción corta
	Dosis	5-10 µg subcutáneo, dos veces día
	Vida Media	2.4 horas
	Eliminación	Renal
BYDUREON	Tipo	Acción prolongada
	Dosis	2 mg semanal
	Vida Media	1-2 semanas
	Liberación	Sostenida
MECANISMO ACCIÓN CORTA	Control	Postprandial
	Efecto Primario	Retrasa vaciado gástrico pronunciadamente
	Resultado Glucémico	Variación menor tras ingesta
	Efecto Adverso	Problemas gastrointestinales potenciales
MECANISMO ACCIÓN PROLONGADA	Estabilidad	Plasmática mayor
	Vaciado Gástrico	Interferencia menor
	Tolerabilidad GI	Disminuida, mejor tolerado
COMPARACIÓN DIRECTA	Posología	2x día vs 1x semana
	Efectos GI	Más vs menos marcados
	Elección Clínica	Según tolerancia y preferencia paciente

(15,24)

1.3.2. Liraglutida (Victoza, Saxenda)

Categoría	Característica	Detalles
IMPORTANCIA	Avance Significativo	Análogo GLP-1 con 97% similitud con hormona endógena
	Impacto Clínico	Revolucionó manejo de obesidad y diabetes tipo 2
ESTRUCTURA MOLECULAR	Homología	97% parecido con hormona endógena
	Diseño	Modificaciones específicas que prolongan vida media
	Cambio 1	Cadena lateral ácido graso C16 en lisina pos. 26
	Cambio 2	Lisina → Arginina en posición 34
	Mecanismo	Unión reversible a albúmina plasmática aumenta tiempo acción
FARMACOCINÉTICA	Vida Media	13 horas
	Administración	Una vez al día (diaria)
	Biodisponibilidad	55% tras administración cutánea
	Concentración Máxima	8-12 horas post-administración
	Eliminación	Renal y hepática
VICTOZA (DIABETES TIPO 2)	Dosis	0.6, 1.2, 1.8 mg/día
	Eficacia HbA1c	↓ 0.8-1.5% según dosis
	Control Glucémico	En ayunas y postprandial
	Objetivo HbA1c	70% pacientes alcanzan HbA1c <7%
SAXENDA (OBESIDAD)	Dosis	3.0 miligramos
	Indicación	Aprobación específica para obesidad
	Importancia	Paso importante en farmacoterapia antiobesidad
	Pérdida Peso Promedio	5-10% del peso corporal inicial
	Pérdida Significativa	33% pacientes logran pérdida ≥10%
SEGURIDAD CARDIOVASCULAR	Reducción CV	↓ 13% eventos cardiovasculares
	Indicación Clínica	Buen tratamiento en DM2 + enfermedad CV
	Población Beneficiaria	Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida

(15,25,26,27)

1.3.3. Dulaglutida (Trulicity)

Categoría	Característica	Detalles
INFO GENERAL	Nombre Comercial	Trulicity
	Nombre Genérico	Dulaglutida
	Clase	Agonista GLP-1 acción duradera
	Tipo	Nueva clase agonistas GLP-1
FARMACOCINÉTICA	Estructura	Dos cadenas GLP-1 análogo + Fc IgG4 humana
	Vida Media	5 días
	Administración	Semanal (inyección subcutánea)
	Dosis	0.75 mg, 1.5 mg, 3.0 mg, 4.5 mg
	Perfil	Concentraciones estables semanales
EFICACIA GLUCÉMICA	Ensayos	AWARD
	HbA1c	0.7-1.6% según dosis
	Dosis-Dependiente	Sí, mejora progresiva
	Comparación	Superior a metformina, glimepiridina, sitagliptina
PESO CORPORAL	Disminución	1-3 kg promedio
	Dosis-Dependiente	Efecto proporcional a concentración
SEGURIDAD CV	Estudio	REWIND
	Eventos CV	↓ 12% (HR 0.88, IC 95% 0.79-0.99)
	Beneficios Renales	↓ 15% eventos renales
	Mecanismo	Vasoprotector, anti-esclerosante, cardioprotector
TOLERABILIDAD	Perfil	Mejorado vs otros GLP-1 RA
	Adhesión	Optimizada por administración semanal
INDICACIONES	Principal	Diabetes tipo 2
	Beneficiarios	Pacientes con comorbilidades CV o renales

(15,28,29,30)

1.3.4. Semaglutida (Ozempic, Rybelsus, Wegovy)

Categoría	Característica	Detalles
INFO GENERAL	Nombres Comerciales	Ozempic (DM2), Rybelsus (DM2), Wegovy (Obesidad)
	Clase	Agonista GLP-1
	Características	Primer GLP-1 en formatos oral y subcutáneo
	Indicaciones	Obesidad, diabetes tipo 2, prevención cardiovascular
ESTRUCTURA MOLECULAR	Homología	94% respecto a GLP-1 humano
	Cambio 1	Alanina → Ácido α -aminoisobutírico (pos. 8)
	Cambio 2	Cadena lateral ácido graso C-18 (pos. 26) + espaciador
	Cambio 3	Lisina → Arginina (pos. 34)
	Especificidad	Diferenciación estructural del GLP-1 endógeno
OZEMPIC (SUBCUTÁNEO DM2)	Dosis	0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg semanales
	HbA1c Máximo	↓ 1.8% (dosis 2.0 mg)
	Vía	Inyección subcutánea
	Frecuencia	Semanal
RYBELSUS (ORAL DM2)	Primer	Primera formulación oral agonista GLP-1
	Dosis	3 mg, 7 mg, 14 mg
	HbA1c	↓ 1.4% (dosis 14 mg)
	Tecnología	SNAC (facilita absorción gástrica, ↑ pH local)
	Ventaja	Formulación oral sin inyección
WEGOVY (SUBCUTÁNEO OBESIDAD)	Indicación	Tratamiento específico de obesidad
	Dosis	2.4 mg semanal
	Pérdida Peso	15-17% del peso corporal inicial promedio
	Vía	Inyección subcutánea
	Frecuencia	Semanal
BENEFICIO CARDIOVASCULAR	Estudio	SUSTAIN-6
	Reducción CV	↓ 26% eventos cardiovasculares mayores
	Estadística	HR 0.74, IC 95% 0.58-0.95
	Indicación Clínica	Tratamiento primera línea en DM2 + problemas cardíacos

(31,32,33)

1.3.5 Tirzepatida (Mounjaro, Zepbound)

Categoría	Característica	Detalles
INFO GENERAL	Nombres Comerciales	Mounjaro (DM2), Zepbound (Obesidad)
	Tipo	Agonista dual GLP-1/GIP
	Clase	Siguiente generación de agonistas incretinas
	Mecanismo	Primer agonista dual GLP-1/GIP (péptido insulínotropo dependiente glucosa)
EFICACIA DM2	HbA1c	87% pacientes alcanzan HbA1c <6.5% vs 66% Semaglutida 1mg
	Superioridad	Eficacia superior comprobada
PÉRDIDA PESO DM2	Comparativa	↓ 12.4 kg vs 6.2 kg Semaglutida
	Efecto	Mayor disminución ponderal
PÉRDIDA PESO OBESIDAD	Porcentaje	↓ 22.5% peso corporal
	Cantidad	↓ 23.6 kg a semana 72
	Indicación	Tratamiento específico obesidad
VENTAJAS	Dual Action	Activación simultánea receptores GLP-1 y GIP
	Comparativa	Superior a monoterapia GLP-1
	Perspectiva	Mejor control metabólico integral

(34)

1.3.6 Efpeglenatida

Categoría	Característica	Detalles
INFO GENERAL	Tipo	Análogo GLP-1 acción prolongada
	Característica Principal	Dosificación flexible
FORMULACIÓN	Opción 1	4-6 mg semanal
	Opción 2	6-8 mg cada dos semanas
	Flexibilidad	Permite adaptación a preferencia paciente
TECNOLOGÍA	Plataforma	LAPS (descubrimiento proteínas/péptidos acción prolongada)
	Característica	Vida media extendida
	Ventaja	Menos inyecciones requeridas
FARMACOLOGÍA	Vida Media	Extendida vs agonistas GLP-1 convencionales
	Administración	Dosificación quincenal posible
	Innovación	Tecnología LAPS revolucionaria
VENTAJAS	Adherencia	Administración flexible mejora cumplimiento
	Conveniencia	Opciones de dosificación adaptables
	Tolerabilidad	Perfiles similar a otros agonistas GLP-1
FUTURO	Aplicación	Modelo para agonistas ultra-prolongados
	Tendencia	Aumentar intervalos dosis (mensuales)

(35)

1.3.7 En investigación

De cara al futuro, estos agonistas GLP-1 se dirigen hacia formulaciones ultra-prolongadas (mensuales o trimestrales) que aumentarían considerablemente la adherencia terapéutica y contribuirían a un mejor manejo del tratamiento por parte del paciente. Se están investigando combinaciones innovadoras como agonistas triples (GLP-1/GIP/glucagón), además de terapias personalizadas relacionadas con la farmacogenómica. El mundo de la investigación busca terapias que sobrepasen las limitaciones de administración y tolerabilidad gastrointestinal, además de aumentar las indicaciones más allá de diabetes y obesidad como enfermedades neurodegenerativas o cardiovasculares. (35)

1.4 CONTEXTO ACTUAL

La DM2 y la obesidad forman parte a día de hoy, de uno de los principales retos de salud pública en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 650 millones de adultos en todo el mundo padecen obesidad, además de una cifra en términos de prevalencia que sobrepasa los 1.900 millones de personas. Estos datos presentan la magnitud del problema a la vez que dan a conocer una tendencia alcista en prácticamente todos los países, al margen de su estatus económico. En España, los datos de la Encuesta Nacional de Salud y del Estudio Nutricional de la Población Española (ENPE), demuestran que un 16-18% de los adultos padecen obesidad, y más de la mitad de la población presenta un exceso de peso (36,37,38,39,40,41).

El impacto en términos clínicos de esta situación es inmenso. La obesidad se relaciona de primera mano con un número significativo de enfermedades crónicas como dislipidemia, apnea del sueño, hipertensión arterial, enfermedad hepática grasa no alcohólica, ciertos cánceres y de manera acentuada, diabetes mellitus tipo 2. La DM2 es, en esencia, un factor de riesgo elevado para la enfermedad cardiovascular, principal causa de morbilidad en todo el mundo. Por consiguiente, se ha relacionado de manera directa que la obesidad aumenta el riesgo de padecer DM2, y esta última aumenta la probabilidad de problemas cardiovasculares y renales; enfermedades que reducen la calidad y la esperanza de vida de manera significativa. (42,43,44)

1.4.1 TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los agonistas del receptor GLP-1 se han posicionado como uno de los fármacos prioritarios dentro del conjunto de fármacos que hoy existen para la diabetes tipo 2 en pacientes que necesitan un control glucémico más exhaustivo con bajo riesgo de hipoglucemia. Principalmente por su mecanismo de acción que incluye la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa y la inhibición del glucagón. (45,46)

Diversos estudios han evidenciado la capacidad de control en líneas generales que presentan los agonistas GLP-1 frente a otras opciones terapéuticas. En el programa de ensayos SUSTAIN, la semaglutida subcutánea presentó una eficacia mayor en la reducción de HbA1c comparándolo con diferentes alternativas de antidiabéticos. Concretamente el estudio SURPASS-3 hizo una comparación, tirzepatida con insulina degludec, dando como resultado que las tres dosis de tirzepatida (5 miligramos ,10 miligramos y 15 miligramos) fueron superiores a la insulina en la reducción de HbA1c a las 52 semanas. (45,47,48)

Si nos enfocamos únicamente en los análogos GLP-1 podemos también destacar cierta escala de jerarquía dentro de la misma familia de fármacos. La semaglutida ha mostrado una superioridad en comparación con agonistas como exenatida, liraglutida y dulaglutida en varios estudios. Un metaanálisis que abarcaba 5 ensayos con 3.769 pacientes dio como resultado que la semaglutida produce una reducción mayor en HbA1c en relación con diferentes agonistas GLP-1 (diferencia media -0.38%; IC 95% -0,62 a -0,15) y frente a inhibidores (diferencia media -1.14%; IC 95% -1.53 a -0.75). (49)

En cuanto a la relación directa con la insulina, si bien esta última puede reducir de manera similar a los agonistas, HbA1c; los agonistas GLP-1 presentan una ventaja añadida ya que reducen el peso y el riesgo de hipoglucemia. Cabe destacar esto, porque resulta interesante en pacientes con obesidad concomitante ya que la insulina puede exagerar el problema de peso. (48,50)

En cuanto a los beneficios sobre el control glucémico, son consistentes y notorios a nivel clínico. La liraglutida, por ejemplo, ha demostrado reducciones de HbA1c de aproximadamente el 1.0-1.5% cuando se añade a un tratamiento juntamente con la metformina. La semaglutida oral ha demostrado reducciones de hasta un 1.3% en HbA1c comparada con placebo. (47,51)

Es importante destacar los resultados obtenidos en el estudio SURPASS-3 con tirzepatida, el agonista dual GIP/GLP-1 donde, logro reducciones de HbA1c de 1.93%, 2.20% y 2.37% para la dosis de 5 miligramos, 10 miligramos y 15 miligramos respectivamente, frente a 1.34% de reducción con la insulina

degludec. Estos resultados superan con creces los obtenidos con otros antidiabéticos.⁽⁴⁸⁾

En relación al perfil de seguridad respecto a hipoglucemia es uno de los temas más importantes de estos análogos GLP-1. El mecanismo de acción dependiente de glucosa hace referencia a la secreción de insulina solo y únicamente cuando los niveles de glucosa están elevados. En el estudio SURPASS-3, la hipoglucemia severa (≤ 54 miligramos/decilitro) se reportó en solo 1-2% de los pacientes con tirzepatida comparado con el 7% del grupo de pacientes tratados con insulina degludec. ⁽⁴⁸⁾

Los ensayos LEADER y SUSTAIN-6 confirmaron este perfil de seguridad beneficioso. En Leader, no se observaron cambios significativos en las tasas de hipoglucemia severa entre liraglutida y placebo cuando se sumaban al tratamiento estándar. Esta información es muy positiva para pacientes de edad avanzada o con comorbilidades que los ponen en riesgo de hipoglucemia. ⁽⁵²⁾

1.4.2 TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Los agonistas de receptor GLP-1 han revolucionado el panorama del tratamiento farmacológico de la obesidad, ofreciendo una herramienta eficaz que reduce el apetito y retrasa el vaciado gástrico, lo que lo convierte en una de las opciones terapéuticas más interesantes en el manejo de la obesidad.

En el programa STEP con semaglutida 2.4 miligramos los participantes lograron pérdidas de peso promedio de 14.9% en comparación al 2.4% del grupo de placebo después de 68 semanas con el tratamiento. Estos resultados resultan una mejoría en relación con otros medicamentos disponibles para el tratamiento de la obesidad. ⁽⁵³⁾

Cabe destacar en el tratamiento de la obesidad el análogo por excelencia, la tirzepatida. En el estudio SURMOUNT-2 que incluyó a pacientes con obesidad y diabetes tipo 2, la dosis de 10 y 15 miligramos de tirzepatida disminuyeron el peso en un 12.8% y 14.7% respectivamente, en relación con el 3.2% del grupo placebo en 72 semanas de tratamiento. Este estudio es importante porque la bajada de peso se realizó en una población diana que tradicionalmente muestra

una respuesta inferior en este ámbito debido a la presencia concomitante de diabetes. (46)

Estos datos citados anteriormente son reforzados con datos de práctica clínica real. El estudio SCORE analizó a 9.000 pacientes tratados con semaglutida 2.4 miligramos y, no solo se demostró una bajada de peso notoria sino beneficios cardiovasculares, reduciendo los accidentes cardiovasculares mayores en un 57%. (54)

Los dos análogos indicados para el tratamiento de la obesidad, Saxenda (liraglutida 3.0 miligramos) y Wegovy (semaglutida 2.4 miligramos), presentan diferencias importantes que interfieren en su uso y eficacia.

En cuanto a la eficacia de pérdida de peso, se ha demostrado que Wegovy es más eficaz con una pérdida promedio del 15% del peso inicial, mientras que Saxenda produce una pérdida entre el 8% -10% del peso inicial. Esta diferencia se debe a la potencia de la Semaglutida frente a la Liraglutida. Otra diferencia es la posología, mientras que Saxenda se administra diariamente, Wegovy es una vez por semana, lo que facilita la adherencia al tratamiento y aumenta la calidad de vida del paciente. (55,56)

En cuanto a los efectos secundarios sí que encontramos mayor parecido ya que ambos pueden producir problemas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Si bien, cabe destacar que con Wegovy debido a la potencia de la semaglutida, durante las primeras semanas los pacientes pueden experimentar síntomas más intensos. Otras de las principales diferencias son la población para la que está indicado cada fármaco: Saxenda está indicado tanto para adultos como para adolescentes con obesidad, mientras que Wegovy, solo para adultos con obesidad y sobrepeso. (55,56)

Lo único evidente es que la elección de según que fármaco debe ser supervisada por un médico para optimizar resultados y reducir riesgos, teniendo en cuenta factores como la preferencia del paciente por la pauta de dosificación, la respuesta del paciente al tratamiento, la tolerancia a los efectos secundarios y comorbilidades presentes.

En definitiva, la práctica terapéutica que se está llevando a cabo para tratar la obesidad y la DM2 presenta eficacia aunque limitada. En referencia a la obesidad, los consejos y recomendaciones iniciales se basan en las modificaciones de los hábitos de vida: incremento de la actividad física, medidas conductuales, dieta hipocalórica. No obstante, las obtenciones de éxito a largo plazo son bajas y muchos pacientes recuperan el peso que anteriormente habían perdido. Por otro lado, la cirugía bariátrica se ha asentado como la opción más efectiva para mantener la pérdida de peso sostenida en el tiempo y disminuir la mortalidad. Si bien, debido a factores como el coste, riesgos asociados y metodología de tratamiento (más invasiva), se reduce el número de pacientes que acceden a esta vía de tratamiento. En el ámbito de la DM2, los medicamentos abarcan desde sulfonilureas, insulina, inhibidores de SGLT2 e inhibidores de la DPP-4. Aunque estas opciones son aptas para el control de la glucemia, en muchos casos no abordan el exceso de peso, e incluso suponen una ganancia ponderal, lo que supone una contraindicación terapéutica.

(57,58,59,60,61)



2. HIPÓTESIS-OBJETIVOS

Estudios epidemiológicos novedosos han puesto en el punto de mira reacciones adversas de gran importancia, como pueden ser la aparición de enfermedades hepato biliares, pancreatitis, neoplasias tiroideas y, más recientemente, la relación de estos fármacos con la ideación suicida en algunas poblaciones de pacientes.

El cuantioso aumento de pacientes que optan por el tratamiento a base de agonistas GLP-1 ya sea para el abordaje farmacológico de la DM y/o obesidad, pone de manifiesto la necesidad de un buen control de la incidencia de los efectos adversos conocidos, las alertas por parte de las agencias reguladoras y las posibles reacciones adversas hasta la fecha no conocidas que puedan aparecer.

Por lo tanto, el objetivo principal de este TFG es realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva acerca de la evidencia científica disponible sobre aspectos de seguridad relacionados con los agonistas GLP-1, como un factor

importante y, en algunos casos, posiblemente limitante para algunos pacientes, para garantizar un consumo seguro y uso racional de estos fármacos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo se ha realizado mediante una revisión bibliográfica utilizando la base de datos MEDLINE por medio del buscador de artículos de investigación científica Pubmed. Para ello, hicimos uso de las cajas de búsqueda con la terminología MeSH usando las siguientes palabras clave: “glucagón-like peptide 1”, “obesity”, “safety”, añadiendo además operadores booleanos como “AND” o “OR”, con la siguiente ecuación de búsqueda:

- (("glucagon like peptide 1"[Supplementary Concept] OR "glucagon like peptide 1"[All Fields] OR "glp 1"[All Fields] OR "glucagon like peptide 1"[MeSH Terms] OR "GIP"[All Fields]) AND (("agonist"[All Fields] OR "agonist s"[All Fields] OR "agonistic"[All Fields] OR "agonistically"[All Fields] OR "agonistics"[All Fields] OR "agonists"[MeSH Subheading] OR "agonists"[All Fields]) AND ("obeses"[All Fields] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields] OR "obesities"[All Fields] OR "obesity s"[All Fields]) AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields]) AND ("profile"[All Fields] OR "profiled"[All Fields] OR "profiler"[All Fields] OR "profilers"[All Fields] OR "profiles"[All Fields] OR "profiling"[All Fields] OR "profilings"[All Fields])))) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])).

Además, realizamos una segunda búsqueda ayudándonos de la terminología MeSH con las siguientes palabras clave: “glucagón-like peptide-1 receptor agonists”, “liraglutide”, “semaglutide”, “exenatide”, “tirzepatide”, “gallbladder”, “cholelithiasis”, “cholecystitis”, añadiendo además los operadores booleanos “AND” y “OR”, con la siguiente ecuación de búsqueda:

- (("glucagon like peptide 1 receptor agonists"[Pharmacological Action] OR "glucagon like peptide 1 receptor agonists"[Supplementary Concept] OR

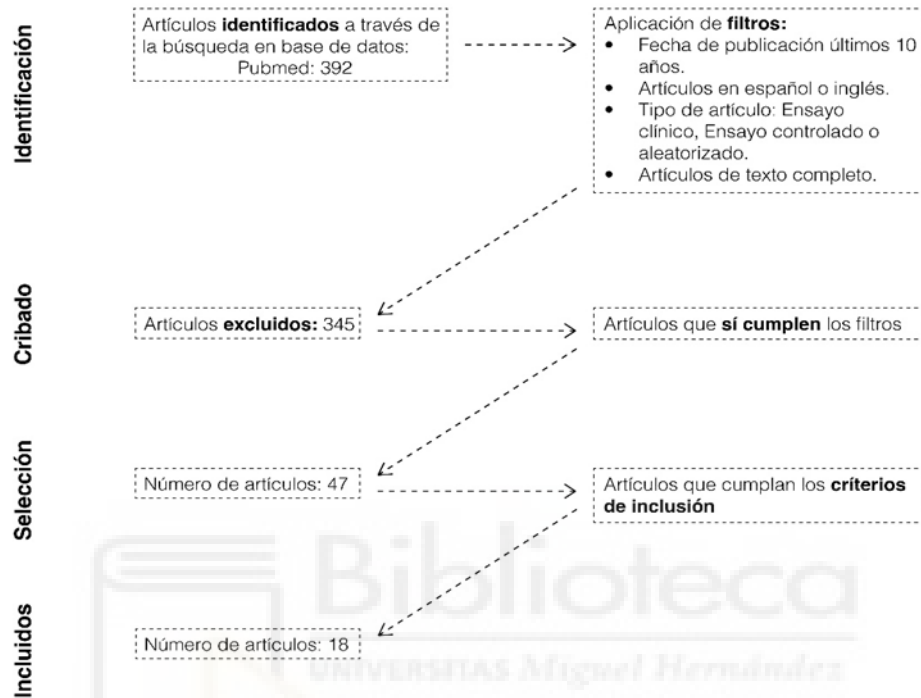
"glucagon like peptide 1 receptor agonists"[All Fields] OR "glp 1 receptor agonist"[All Fields] OR "glucagon like peptide 1 receptor agonists"[MeSH Terms] OR ("glucagon like"[All Fields] AND "peptide 1"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "agonists"[All Fields]) OR ("liraglutid"[All Fields] OR "liraglutide"[Supplementary Concept] OR "liraglutide"[All Fields] OR "liraglutide"[MeSH Terms] OR "liraglutide s"[All Fields]) OR ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields]) OR ("dulaglutide"[Supplementary Concept] OR "dulaglutide"[All Fields]) OR ("exenatide"[Supplementary Concept] OR "exenatide"[All Fields] OR "exenatide"[MeSH Terms] OR "exenatide s"[All Fields]) OR ("tirzepatide"[Supplementary Concept] OR "tirzepatide"[All Fields] OR "tirzepatide"[MeSH Terms])) AND ("gallbladder"[MeSH Terms] OR "gallbladder"[All Fields] OR "gallbladders"[All Fields] OR "gallbladder s"[All Fields] OR "biliary"[All Fields] OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields] OR "cholelithiases"[All Fields]) OR ("cholecyst"[All Fields] OR "cholecystic"[All Fields] OR "cholecystitis"[MeSH Terms] OR "cholecystitis"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])).

Los filtros elegidos para estrechar la búsqueda han sido: fecha de publicación dentro de los últimos 10 años (2015-2025), los artículos deben ser ensayos clínicos aleatorios y ensayos controlados aleatorios, texto completo y en seres humanos.

Se seleccionaron los artículos en base a su título, palabras clave y resumen. Posteriormente se analizaron y se comprobó que seguían los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión: Artículos que hablen sobre el perfil de seguridad global de los análogos GLP-1 y/o daño específico (por ejemplo, hepatobiliar), añadiendo que fuera un ensayo clínico, aleatorizado, dentro de los últimos 10 años.
- Criterios de exclusión: Artículos que no tuvieran como tema principal el perfil de seguridad de estos fármacos o que no hablaran de manera

específica de los efectos adversos relacionados con el uso de estos fármacos, además, los artículos que estuvieran en algún idioma diferente al castellano e inglés.



4.RESULTADOS

4.1 PERFIL DE SEGURIDAD GENERAL

4.1.1 Eventos gastrointestinales

Población con obesidad.

En pacientes con obesidad sin diabetes, los problemas gastrointestinales son los más notorios y prevalentes. En el estudio SELECT, un 10% de pacientes tratados con semaglutida abandonaron el tratamiento frente a un 2% de pacientes con placebo. En los ensayos STEP, el perfil fue más positivo con 3-7,5 % de discontinuidades. La efpeglenatida en BALANCE mostró de nuevo una tasa de discontinuidad mayor: entre el 17-18.6% con dosis de entre 6-8mg, reflejando un aumento de eventos gastrointestinales negativos. Por otro lado, el lotiglipron, evidenció las tasas más altas de náuseas (88,9% a dosis de 180mg), contribuyendo a su discontinuación durante el tratamiento. El orforglipron mostró un 17% de discontinuación con la dosis más alta de 45mg y por último, el mazdutide que presentó un 12,5% de discontinuación, más de la mitad de la población del estudio. (35,50,62,63,64)

Fármaco/Dosis	N	% Discontinuación	Población
semaglutida 2,4mg	8.803	10	Obesidad +ECV
semaglutida 2,4mg	+ 4.500	3-7,5*	Obesidad
efpeglenatida 6-8mg	139	17-18,6	Obesidad
lotiglipron 180mg	21	10-17	Obesidad
orforglipron 45mg	61	17	Obesidad
mazdutide 16mg	24	12,5	Obesidad

Tabla 1: Discontinuación por eventos adversos gastrointestinales en obesidad.

*Nota: el rango 3-7,5% representa una aproximación basada en múltiples ensayos Step (STEP 1, 2, 3, 4)

Población con diabetes

En pacientes con diabetes, las tasas de discontinuación son más bajas. En SUSTAIN-10 la discontinuación fue de 5-6% con semaglutida. En SURPASS-3 con tirzepatida la discontinuación fue de entre 1-3% dependiente de dosis. En LEADER con liraglutida fue 3-4%. Así como, el estudio de Smits et al, sí que

evidenció que la exenatida mostraba problemas gastrointestinales en 25-30% pero con menos de un 5% de discontinuación. (48,65,66,67)

Fármaco/Dosis	N	%Discontinuación	Población
semaglutida 1,0mg	+500	5-6	DM2, semaglutida vs liraglutida
semaglutida 5mg	358	1-3	DM2 + metformina/SGLT2i
tirzepatida 10mg	360	1-3	DM2 + metformina/SGLT2i
tirzepatida 15mg	359	1-3	DM2 + metformina/SGLT2i
liraglutida 1,8mg	4.668	3-4	DM2+ alto riesgo CV
exenatida	30	<5	DM2 (estudio mecanístico)

Tabla 2: Discontinuación por eventos gastrointestinales en diabetes tipo 2.

*Nota: Esta tabla corresponde a datos de pacientes 100% con diabetes tipo 2 pero sin el requisito específico de obesidad como criterio de inclusión prioritario.

1.2.3 Población mixta: Obesidad + Diabetes tipo 2

En pacientes con comorbilidad, obesidad (IMC $\geq 27-30$) y diabetes tipo 2 establecida, los eventos gastrointestinales adquieren características propias. En SURMOUNT-2 con tirzepatida la discontinuación fue 4-5% en ambas dosis. En el estudio de efruxifermin combinado con GLP-1, se reportó 10-15% de discontinuación. El estudio con AMG-133 mostró un 0% de discontinuación a pesar de dosis altas. (46,68,69)

Fármaco/Dosis	N	%Discontinuación	Población
tirzepatida 10mg	312	4-5	Obesidad + DM2
tirzepatida 15mg	311	4-5	Obesidad + DM2
efruxifermina + GLP-1	31	10-15	MASH/NAFLD + DM2
AMG-133 280mg	50	0	Obesidad $\pm$ DM2
AMG-133 420mg	45	0	Obesidad $\pm$ DM2

Tabla 3: Discontinuación por eventos adversos gastrointestinales en obesidad + diabetes

CRONOLOGÍA DE EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES DURANTE LA ESCALADA

La cronología de eventos gastrointestinales es importante para comprender el perfil de tolerabilidad. Basándose en datos combinados de SURMOUNT-2, BALANCE y lotiglipron, se puede establecer un patrón temporal.

1. Periodo de escalda (semanas 0-20)
 - Pico de incidencia: semanas 1-4, con nauseas en 20%-60% de pacientes con vómitos en 10-32%
 - Reducción progresiva: Semanas 5-12, con nauseas en 10-20% y vómitos <5%
 - Estabilización: Semanas 13-20, con nauseas <10% y vómitos <3%
2. Periodo de mantenimiento (semanas 20-72)
 - Incidencia baja y estable: nauseas <5% y vómitos <2%
 - Severidad: Mayoría de eventos clasificados como leves-moderados y transitorios
 - Resolución: La mayor parte de los eventos gastrointestinales se resuelven espontáneamente sin necesidad de tratamiento específico.

Este patrón temporal refuerza la importancia de la escalada gradual de dosis y el acompañamiento clínico durante las primeras semanas de tratamiento.^(35,46,62)

4.1.2 Hipoglucemia

Población con obesidad

En esta población la hipoglucemia adquiere un papel poco probable. En SELECT fue <1%, en STEP 1-2%, en BALANCE <2%, y con mazdutide 0%. Lo que podemos evidenciar, el mecanismo seguro glucosa-dependiente que tienen los GLP-1. ^(35,50,64)

Fármaco	N	Hipoglucemia <54 mg/dL(%)	Hipoglucemia grave (%)	Población
semaglutida	8.803	<1	0	Obesidad + ECV
semaglutida	+4.500	1-2	0	Obesidad
efpeglenatida	267	<2	0	Obesidad
mazdutide	24	0	0	Obesidad

Tabla 4: Incidencia de hipoglucemia en pacientes con obesidad

Población con diabetes tipo 2

La hipoglucemia se ve aumentada en la población diabética de manera moderada, pero el riesgo es bajo cuando no hay medicación concomitante potenciadora. En LEADER fue 2-3% nivel 2 y <1% grave. En SURPASS-3 fue 1-2% documentada y 0% grave, concentrada en pacientes con sulfonilureas previas (aproximadamente 12/300). En SUSTAIN-10 fue 1-2%. En Smits fue 3-5%.^(48,65,66,67)

Fármaco	N	Hipoglucemia <54 mg/dL (%)	Hipoglucemia grave (%)
liraglutida	4.668	2-3	<1
tirzepatida (todas dosis)	1.077	1-2*	0
semaglutida	+500	1-2	0
exenatida	30	3-5	0

Tabla 5: incidencia de hipoglucemia en diabetes tipo 2.

* Nota: En SURPASS-3 la hipoglucemia se concentró exclusivamente en pacientes tratados con sulfonilureas, no en aquellos sin esta medicación previa.

1.2.3 Población mixta: Obesidad + Diabetes tipo 2

Em SURMOUNT-2, la hipoglucemia fue 4-5% con tirzepatida al 10-15mg con 0% grave. En el estudio AMG-133 fue <2%.^(46,69)

Fármaco	N	Hipoglucemia <54 mg/dL (%)	Hipoglucemia grave (%)
Tirzepatida 10mg	312	4	0
Tirzepatida 15mg	311	5	0
AMG-133	95	<2	0

Tabla 6: hipoglucemia en obesidad + diabetes.

4.1.3 Función renal

Uno de los principales objetivos del estudio Smits et al fue la evaluación de daños a nivel renal que estos fármacos podrían ocasionar. Se concluyó que los agonistas GLP-1 poseen efectos renoprotectores: destacando la reducción de hiperfiltración glomerular, medida por tasas de filtración glomerular (GFR) mediante inulina; disminución de albuminuria, marcador temprano de daño renal; y mejoraron el flujo plasmático renal efectivo, medido por PAH (ácido paraaminohipúrico)

En SUSTAIN-10 (semaglutida vs liraglutida en DM2), el cambio en GFR fue estable, sin deterioro de la función renal. En SURPASS-3 (tirzepatida en DM2) el GFR se mantuvo estable en todos los grupos, con 4% de participantes teniendo un GFR <60mL/min/1,73m² sin diferencia entre grupos de tratamiento. (48, 50, 65, 66,

67)

Párametro	SELECT (semaglutida, obesidad + ECV)	SUSTAIN-10 (semaglutida/liraglutida , DM2)	SURPASS-3 (tirzepatida, DM2)	LEADER (liraglutida, DM2+CV)	Smits et al (exenatida, DM2)
eGFR cambio	Estable	Relacion 0,99/1,00	Estable	Estable	NR
Albuminuria	Disminuida	NR	Estable	Disminuye	NR
GFR por inulina	NR	NR	NR	NR	Mejorada
Flujo plasmático renal	NR	NR	NR	NR	Mejorada

Tabla 8: parámetros función renal.

4.1.4 Eventos cardiovasculares y mortalidad

En el estudio SELECT, se demostró un beneficio cardiovascular notorio en pacientes con obesidad y problemas cardiovasculares, sin diabetes, donde con la administración de semaglutida vs placebo, MACE (eventos cardiovasculares adversos mayores) se vieron reducidos hasta en un 1,9%, siendo este el primer estudio que demuestra beneficios cardiovasculares de un agonista GLP-1 en obesidad sin diabetes tipo 2. En otros estudios como SURMOUNT-2 donde la población era mixta (obesidad + DM2) se evidencio un MACE equilibrado entre grupos al igual que en el estudio SURPASS-3 con población diabética 100%.^(46,48,50)

Población	N	MAZA (GLP-1)	MACE (Control)	HR (IC 95%)
Obesidad+ ECV	17.604	8,1%	10%	0,80 (0,72-0,90) p<0,001
Obesidad+DM2	938	1%	1%	Equilibrado
DM2 pura	1.444	1%	1%	Equilibrado

Tabla 9: Eventos cardiovasculares mayores MACE por población.

4.1.4.1 Cambios en frecuencia cardíaca y presión arterial

En diversos estudios se ha evidenciado un aumento leve de la frecuencia cardíaca, en SUSTAIN-10 incremento un 1,4% con liraglutida versus semaglutida (no significativo). El estudio Smits et al evidenció que la toma de agonistas GLP-1 puede asociarse con una aceleración de la frecuencia cardíaca media 2-4 lpm. En estudios como SELECT y SURPASS-3 se reflejo un aumento del pulso en ambos grupos similar y en el segundo un incremento de aproximadamente 2 lpm con tirzepatida versus insulina degludec.

En cuanto a los datos recogidos acerca de la presión arterial, son datos muy positivos y prometedores, en los estudios SELECT y SURPASS-3 se evidenció una bajada de presión sistólica con semaglutida y una mejora sostenida de presión arterial con tirzepatida versus insulina, respectivamente. Mientras que en el estudio SUSTAIN-10 no se mostraron cambios significativos entre grupos.

^(48,50,65,67)

Fármaco	N	Población	FC Cambio (lpm)	PAS Cambio (mmHg)
semaglutida 1mg	+500	DM2	+2,5	-4,5
liraglutida 1,2mg	+500	DM2	+3,9	-3,5
tirzepatida 15mg	359	DM2	+2	Mejorada
Insulina degludec	360	DM2	+3	Aumento
semaglutida	8.803	Obesidad+ECV	+1-2	Disminuida
exenatida	30	DM2	+2-4	NR

Tabla 10: Cambios en frecuencia cardiaca (LPM) y presión arterial (mmhg).

Mas allá de los cambios en frecuencia cardiaca media, se evaluaron otros parámetros como arritmias y eventos electrocardiográficos. En el estudio con lotiglipron (Fase1), se observaron aumentos transitorios de frecuencia cardiaca dentro del rango normal. En el día 5 el aumento fue de $13,6 \pm 8,2$ latidos por minuto con 21 mg y $4,2 \pm 6,7$ con 840 mg. Estos cambios fueron dependientes de la dosis pero no causaron taquicardia ni palpitaciones como eventos adversos.

En SELECT, la fibrilación auricular, fue reportada como evento adverso en 127 pacientes (1,4%) con semaglutida versus 152 (1,7%) con placebo mostrando una incidencia ligeramente disminuida con el tratamiento. En SUSTAIN-10, no se reportaron casos de taquicardia ni palpitaciones como eventos adversos en ningún grupo de tratamiento, a pesar del aumento de la frecuencia cardiaca.

En el estudio con AMG-133, se observaron reducciones clínicamente significativas en la presión arterial sistólica (4,9-6,6 mmHg) y diastólica (1,9-2,5 mmHg) en modelos preclínicos, sin cambios significativos en presión arterial en humanos durante el estudio en fase 1. (50, 62, 65,69)

4.1.4. Mortalidad

Todos los estudios han demostrado seguridad con el tratamiento de estos fármacos en relación al índice de mortalidad. En el estudio SELECT la mortalidad con semaglutida frente a placebo fue de 4,3% frente a 5,2% respectivamente, sin exceso de mortalidad con semaglutida. En otros estudios como SURPASS-3 o SURMOUNT-2 aunque hubo pocas muertes, en ningún caso se les atribuyó al tratamiento con estos fármacos. (46,48,50)

4.1.5 Problemas hepatobiliares y función hepática

4.1.5.1 Riesgo de colelitiasis

En población con obesidad y problemas cardiovasculares, sin diabetes, el estudio SELECT con 17.604 pacientes demostró un pequeño aumento de alteraciones en la vesícula biliar 2,8% en tratamiento con semaglutida versus un 2,3% en pacientes con placebo, además también se vieron aumentados los datos por colelitiasis y colecistectomía un 0,3% y un 0,63% respectivamente.

En población con diabetes y alto riesgo cardiovascular, el estudio LEADER con 9.340 pacientes diabéticos evidencio un aumento mas significativo de enfermedad biliar con liraglutida 3,1% versus un 1,9% en pacientes con placebo, así como eventos adversos como la colelitiasis y colecistitis también se vieron aumentadas aunque no de manera tan notoria como la enfermedad biliar.

Así como en poblaciones mixtas también se vio un aumento de colelitiasis (1-2%) aunque modesto. En cuanto a pancreatitis, todos los estudios evidencian una seguridad, excepto en el estudio SURMOUNT-2 donde el riesgo de padecer pancreatitis dobló a los pacientes con placebo, 0,6% versus 0,3%, respectivamente. (46,48,50,66)

Población	N	Colelitiasis (%)	Colecistectomía (%)	HR vs Placebo
Obesidad + ECV	17.604	1,4 vs 1,1	1,74 vs 1,11	1,56 (p=0,013)
DM2 + ALTO CV	9.340	1,5 vs 1,1	0,84 vs 0,56	1,6 (p=0,001)
Obesidad + DM2	938	1-2	<1%	NR
DM2	1.444	<1	NR	NR

Tabla 11: Incidencia de colelitiasis por población.

4.1.5.2 Mecanismo de enfermedad hepatobiliar

Los estudios de Shaddinger con albiglutida, Nerild y Nexse-Larsen con liraglutida demostraron de manera directa que los agonistas GLP-1 reducen la contractibilidad vesicular. Concretamente, con albiglutida se redujo la fracción de eyección inducida por CCK en 38,4% versus 47,4% en placebo (p=0,123), con liraglutida se evidencio un retraso en tiempo de contracción máxima pero no

altera volúmenes en ayunas, así como con exenatida y lixisenatida que también mostraron una reducción significativa de la contractibilidad vesicular. Complementando esta evidencia mecanicista, el estudio piloto de LI et al evaluó el efecto de exenatida sobre ácidos biliares en ayunas (FTBAs) en 38 pacientes con diabetes tipo 2 nuevamente diagnosticado y con tratamiento hipoglucemiante previo. Después de 12 semanas de tratamiento con exenatida (5µg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 10µg durante 8 semanas) los FTBAs disminuyeron significativamente de $3,84 \pm 3,06 \mu\text{mol/L}$ a $3,06 \pm 1,27 \mu\text{mol/L}$. Esta disminución de los ácidos biliares se relacionó de manera positiva con la mejoría de glucosa plasmática en ayunas ($r=0,355$, $p<0,05$), desencadenado que la modulación del eje entero-hepático-biliar podría estar relacionado con el efecto metabólico de los agonistas de GLP-1 en diabetes tipo 2, si bien, es importante destacar que el mecanismo exacto y la relevancia clínica de esta reducción biliar demostrada requieren todavía, de mayor investigación.

Cabe destacar que este mecanismo es independiente de la pérdida de peso y explica en parte por qué tirzepatida (con una pérdida de peso más lenta) tiene menor riesgo biliar que la semaglutida. (67,70,71,72,75)

4.1.5.3 Función hepática- transaminasas

Los hallazgos que se mostraron en el estudio de la función hepática relacionan al lotiglipron con una elevación de las transaminasas en fase 1, siendo uno de los factores que llevó a la discontinuación del desarrollo. Por contrario, liraglutida, tirzepatida y semaglutida muestran mejoría en función hepática. (46,48,50,62,65,66,73,74)

Fármaco	N	Población	ALT cambio	AST cambio	Elevaciones $\geq 3 \times \text{LSN}$	Hallazgos
semaglutida	8.803	Obesidad + ECV	Disminuido	Disminuido	Raro	Favorable
semaglutida	+500	DM2	Estable	Estable	<1%	Seguro
tirzepatida	359	DM2	-15% a 20%	-15% a 20%	0-1%	Mejora significativa
liraglutida	4.668	DM2 + alto CV	Disminuido	Disminuido	<1%	Seguro a largo plazo
lotiglipton	100	DM2/ Obesidad	Elevación	Elevación	3 casos	Discontinuado
liraglutida	21	Obesidad (12-17 años)	Estable	Estable	0	Seguro pediátrico
liraglutida	57	DM2	Disminuido	Estable	0	Mejoría
tirzepatida	938	Obesidad + DM2	Mejoría	Mejoría	NR	Favorable

Tabla 12: Cambios en transaminasas hepáticas.

Más allá de las transaminasas, se evaluaron biomarcadores específicos de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD/NASH). En SURPASS-3, tirzepatida produjo reducciones significativas en ALT y AST desde el inicio hasta la semana 52, consistentes con mejorías en NAFLD. Análisis posteriores post hoc, del estudio en fase 2 con tirzepatida mostró mejoras en biomarcadores relacionados con NASH, incluyendo reducción de marcadores de fibrosis hepática.

Cabe destacar además a nivel de biomarcadores, en el estudio SURPASS-3, se incluyó un subestudio con resonancia magnética (MRI) para evaluar específicamente el contenido de grasa hepática en un subgrupo de pacientes con riesgo de padecer esteatosis hepática, demostrando reducciones significativas en el contenido de grasa intrahepática con todas las dosis de tirzepatida versus insulina degludec. ⁽⁴⁸⁾

4.2 EVENTOS ADVERSOS ADICIONALES Y POBLACIONES ESPECIALES

4.2.1 Población adolescente

En población adolescente, un estudio controlado con placebo de 5 semanas evaluó la liraglutida, con escalado semanal de 0,6 a 3,0 mg diarios en jóvenes de 12-17 años, mostrando un perfil de seguridad globalmente bueno, mostrando

un perfil de seguridad bueno, con eventos adversos casi en su totalidad gastrointestinales, sin abandonos. Se registraron demás episodios de hipoglucemia (más frecuentes tras ayunos prolongados), junto con un aumento de la frecuencia cardiaca de 6 lpm y descensos modestos de la presión arterial, hallazgos que se mostraron en adultos y apoyan la tolerabilidad pediátrica a corto plazo. (73)

4.2.2 Anticuerpos Anti-Fármaco e inmunogenicidad

En cuanto a la inmunogenicidad con nuevas moléculas incretínicas, el desarrollo de AMG-133 informó pocas incidencias de anticuerpos antifármaco GLP-1 y ausencia de pérdida de eficacia atribuible a inmunogenicidad durante el desarrollo. Lo que pudo demostrar, que al menos en exposición corta la inmunogenicidad no condiciona la respuesta clínica ni generó alertas de seguridad más allá del perfil de seguridad gastrointestinal. Si bien se requiere de exposiciones prolongadas para evaluar el riesgo a largo plazo.

En el estudio BALANCE con efpeglenatida, se detectaron anticuerpos anti-efpeglenatida en el 2,6% de los participantes al inicio y en el 21,7% durante el tratamiento (anticuerpos emergentes). Ningún participante fue positivo para anticuerpos neutralizantes. La presencia de anticuerpos no impactó en la eficacia del tratamiento en cuanto a peso corporal demostrando que la inmunogenicidad detectada no tuvo en ningún caso relevancia. (35,69)

4.2.3 Neoplasias

El análisis oncológico, desliza datos tranquilizadores: en SELECT semaglutida no incrementó la incidencia total de neoplasias malignas frente a placebo, sin un incremento de mieloma de tiroides y cáncer pancreático, con un perfil de seguridad tranquilizador y consistente durante un seguimiento prolongado con adultos con obesidad y enfermedad cardiovascular sin diabetes. En SURPASS-3 las tasas de neoplasias entre trizapatida y insulina degludec fueron similares, sin señales específicas por órgano ni problemas a nivel tiroideo, lo que respalda la neutralidad oncológica en pacientes con diabetes tipo 2 a un año de tratamiento. Por último en SURMOUNT-2, con una población mixta, de pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 la aparición de neoplasias fue baja o

discretamente inferior con tirzepatida respecto a placebo, lo que refuerza la ausencia de señal tumoral en esta indicación. (46,48,50)

4.2.4 Salud ósea y fracturas.

En los tratamientos de pérdida de peso a largo plazo, la salud ósea adquiere un papel relevante. En el estudio SELECT, se evaluaron fracturas como evento adverso serio. A nivel general (HLGT), la incidencia de fracturas fue similar entre semaglutida (1,5%) y placebo (1,7%). Sin embargo, en subgrupos específicos se observaron desequilibrios en mujeres en fracturas de cadera 0,3% versus 0% y de pelvis 0,3% versus 0,04%; en pacientes mayores de 75 las fracturas de cadera fueron 1,3% versus 0,15% y de pelvis 0,4% versus 0%. (50)

4.2.5 Eventos psiquiátricos y suicidio

En lo que a eventos psiquiátricos se refiere, en el estudio SELECT, se mostraron tasas equilibradas entre semaglutida y placebo para trastornos psiquiátricos graves y conducta suicida, coincidencias muy bajas, por lo que no se puede atribuir un riesgo neuropsiquiátrico al tratamiento con estos fármacos a largo plazo. (50)

5. DISCUSIÓN

Los agonistas GLP-1 muestran una eficacia notoria en control ponderal y parámetros cardio-metabólicos, pero es conveniente resaltar que su perfil de seguridad invita a un uso pautado y monitorizado, como el que se aplica en los ensayos que se han analizado en esta revisión bibliográfica, para mantener un equilibrio beneficio-riesgo óptimo. En ausencia de contextos controlados, la ausencia de escalado gradual, así como de cribado basal o seguimiento, puede amplificar los riesgos conocidos, particularmente los problemas gastrointestinales y hepatobiliares. Estos últimos de importante relevancia, ya que, aunque la salud hepática se haya visto mejorada, plasmado en diversos marcadores con reducciones de transaminasas (ALT y AST) y estabilidad enzimática en diversos estudios; cabe destacar que se han visto incrementado los riesgos biliares, especialmente colelitiasis y colecistectomía. Así como otros estudios demuestran un enlentecimiento del vaciado vesicular y por tanto mayor riesgo de formación de cálculos biliares. Esta paradoja, nos hace adquirir un

perfil mucho más controlador y selecto acerca de que pacientes deben de estar bajo tratamiento con estos fármacos, ya que a nivel hepático el beneficio es considerable, a nivel biliar aumenta el riesgo con exposiciones prolongadas, lo que constituye todo un desafío para los profesionales sanitarios, dejando en evidencia, la necesidad de exámenes exhaustivos biliares previos y durante el tratamiento a largo plazo.

Por otro lado, los beneficio renales y cardiovasculares aportan datos prometedores para su prescripción y uso: la semaglutida redujo eventos cardiovasculares; si bien se vieron datos relacionados con el aumento de la frecuencia cardiaca en diversos estudios, se desarrolló después que estos datos se relacionan con un ajuste hemodinámico y no es relevante a nivel clínico como un problema ya que esto es debido a el resultado de una serie de factores como cambio en el índice glucémico, el peso corporal o la reducción de la presión arterial; en adultos con obesidad y enfermedad cardiovascular establecida, así como en estudios mecanísticos de fase 3, la función renal se mantuvo estable, incluso mostro señales de protección, hallazgos que requieren del mismo rigor y seguimiento que en los ensayos para realizarse en la practica real. En adolescentes con obesidad, la exposición de 5 semanas con liraglutida mostro buena tolerabilidad, pero la breve duración nos acerca a la prudencia y no extrapolar datos a regímenes prolongados sin revisión pediátrica previa.

Los nuevos fármacos que se introducen o nuevas terapias como la combinación con incretinas, como AMG-133, muestran datos favorables en pérdidas de peso rápida con baja interferencia en inmunidad, aun así, debemos de ser cautos debido a que todavía no existen datos sólidos y deberían de evitarse usos no autorizados o prolongados fuera de ensayos, donde la relajación entre exposición, anticuerpos y seguridad a largo plazo aun no esta definida.

En conjunto los datos sustentan que esta clase de fármacos ya asentados y como poco prometedores, son eficaces y, bien indicados, seguros; sin embargo el uso actual de “perdida de peso rápida” sin evaluación clínica exhaustiva y sin educación suficiente sobre signos y síntomas, dificulta el margen de seguridad que si tienen en contextos controlados y seguros.

6.CONCLUSIÓN

- Los agonistas GLP-1 pueden conseguir pérdidas de peso clínicamente relevantes en todas las poblaciones, con máximos en obesidad sin diabetes (aproximadamente 10-21% con semaglutida, orforglipron, mazdutide) y resultados contundentes en diabetes tipo 2 y poblaciones mixtas (aproximadamente 12-15% con tirzepatida) alcanzando el valioso dato clínico $\geq 15\%$ en una gran proporción de pacientes con los fármacos más prometedores
- El perfil de seguridad global es favorable cuando se respetan los procedimientos y el seguimiento: los eventos gastrointestinales son los mas frecuentes y muestran la mayoría de las discontinuidades (aproximadamente 1-3% con tirzepatida en DM2; y en torno al 10% con semaglutida en obesidad), la función renal permanece estable e incluso muestra señales de protección en estudios mecanísticos en fase 3.
- Se ha evidenciado también un aumento de eventos hepatobiliares (colelitiasis y colecistectomía), desarrollado por estudios mecanísticos de motilidad vesicular; por ello, la educación sobre signos de alarma y la monitorización y seguimiento son claves para mantener el balance riesgo-beneficio. Cabe destacar que la pancreatitis no aumenta, excepto con tirzepatida que sí que se demostró un cierto aumento, por ello deberíamos de tener mayor control, aunque los resultados obtenidos hasta la fecha muestren diferencias muy poco significativas y poco alarmantes.
- No se han demostrado señales consistentes de incremento de neoplasias o eventos psiquiátricos con semaglutida, tirzepatida o liraglutida en los ensayos evaluados, así como sí que se ha demostrado, la reducción de eventos cardiovasculares con el uso de semaglutida en pacientes obesos y con enfermedad cardiovascular, aumentando el interés clínico siempre bajo supervisión de profesionales de la salud. Si bien cabe destacar un ligero aumento en mujeres y pacientes de mas de 75 de problemas óseos

relacionados con fracturas principalmente de cadera y en menor medida de pelvis.

- Una implementación responsable de estos fármacos en la clínica real debería de incluir con carácter obligatorio un cribado de antecedentes gástricos, biliares y pancreáticos, así como de eventos cardiovasculares, ajuste preventivo de tratamientos hipoglucemiantes, escalado lento con pausa ante intolerancia y una educación clara y detallada de los signos y síntomas para un uso correcto y unos resultados ajustados al tratamiento dentro de un contexto controlado y con seguimiento exhaustivo.



7.BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman JM. The discovery and development of GLP-1 based drugs that have revolutionized the treatment of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121(39):e2415550121. doi:10.1073/pnas.2415550121
2. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4217-27. doi:10.1172/JCI97233
3. Kim SH, Yoon KH. Glucagon-like peptide 1 therapy: from discovery to type 2 diabetes and beyond. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(4):715-27. doi:10.3803/EnM.2021.1089
4. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: a pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 3:5-29. doi:10.1111/dom.14496.
5. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370-80. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
6. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018;10(467):eaar7047. doi:10.1126/scitranslmed.aar7047.
7. Morrison C. FDA approves oral version of diabetes biologic. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(11):815. doi:10.1038/d41573-019-00175-9.
8. La FDA fija una fecha de acción para Wegovy oral para la pérdida de peso [Internet]. Ejecutivo de Gestión Sanitaria; 2024 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/fda-sets-action-date-for-oral-wegovy-for-weight-loss>
9. Universidad de Costa Rica. Acciones biológicas y fisiológicas del GLP-1. *Rev Med Univ Costa Rica*. 2020 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://archivo.revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/37732>
10. Archivos de Medicina de Familia. Agonistas del receptor GLP-1: desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta su rol en enfermedad renal diabética [Internet]. 2021 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/agonistas-del-receptor-glp1-desde-su-efecto-fisiologico-en-el-sistema-incretina-hasta-du-rol-en-enfermedad-renal-diabetica.pdf>
11. Enfispo. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. 2022 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://enfispo.es/servlet/articulo?codigo=8469895>

12. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab.* 2021;46:101090. doi:10.1016/j.molmet.2020.101090.
13. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, Jensen MH, Gabe MBN, Sparre-Ulrich AH, et al. Glucose-dependent insulintropic polypeptide in physiology of incretin: role in health and disease. *Endocr Rev.* 2025;46(4):479-511. doi:10.1210/endrev/bnae025.
14. 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.
15. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes tipo 2 [Internet]. e-documentos semFYC; 2023 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://e-documentossemfyc.es/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetes-tipo-2/>
16. Elsevier España. Agonistas de GLP-1 en el control glucémico y ponderal de la diabetes tipo 2: nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc).* 2025 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-agonistas-glp-1-el-control-glucemico-S0025775325002702>
17. Fiscal de Golovina. Actividad neuroprotectora de análogos de GLP-1: comprensión general de los mecanismos de implementación. *Pers Psychiatry Neurol.* 2023 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.ippn.ru/jour/article/view/106>
18. Zaletel M, Rakuša M, Ključevšek D, Goričar K, Dolžan V, Večerić-Haler Ž, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation dilates cerebral arterioles, increases cerebral blood flow, and mediates remote (pre)conditioning neuroprotection against ischemic stroke. *Basic Res Cardiol.* 2021;116(1):33. doi:10.1007/s00395-021-00873-9.
19. Qi X, Han Y, Zhao Y. Protection against stroke with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a comprehensive review of potential mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):13923. doi:10.3390/ijms232213923.
20. Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, Foltynie T. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain.* 2013;136(Pt 2):374-84. doi:10.1093/brain/aws009.
21. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-62. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
22. Bray JJH, Foster-Davies H, Salem A, Hoole AL, Obaid DR, Halcox JPJ, et al. GLP-1 receptor agonists improve endothelial dysfunction in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):112. doi:10.1186/s12933-021-01259-y.
23. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} mice

by a mechanism that includes inflammatory pathways. JACC Basic Transl Sci. 2018;3(6):844-57. doi:10.1016/j.jacbts.2018.09.004.

24. Lista de medicamentos comunes para la diabetes [Internet]. Healthline; 2024 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/es/medicamentos-para-la-diabetes>

25. Høgestøl IK, Chahal-Kummen M, Eribe I, Brunborg C, Stubhaug A, Hewitt S, et al. Safety and efficacy of liraglutide 3.0 mg once daily vs placebo in patients with poor weight loss following metabolic surgery: the BARI-OPTIMIZE randomized clinical trial. JAMA Surg. 2024;159(1):29-37. doi:10.1001/jamasurg.2023.5985.

26. Wilding JPH, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. Diabetes Obes Metab. 2016;18(5):491-9. doi:10.1111/dom.12639.

27. Margallo Esteban G. Análisis de la prescripción de doble antiagregación tras síndrome coronario agudo [Internet]. Erudito en Semántica; 2020 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/27b32fe699287f46d16e5dc925947ec83f841f87>

28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutida and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

29. Colegio Americano de Cardiología. REBOBINAR: Investigando eventos cardiovasculares con una incretina semanal en la diabetes [Internet]. 2019 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/06/14/11/33/rewind>

30. Dulaglutida reduce eventos cardiovasculares en diabetes tipo 2 [Internet]. farmacosalud.com; 2019 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://farmacosalud.com/dulaglutida-reduce-significativamente-los-eventos-cardiovasculares-en-diabetes-tipo-2/>

31. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.

32. Diseño y biosíntesis de variantes de semaglutida que contienen ornitina-8 con posición 26 modificable [Internet]. ACS Omega. 2024 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12090216/>

33. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183.

34. Un nuevo medicamento con resultados en diabetes y obesidad [Internet]. IM Médico; 2023 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/46725>
35. Pratley RE, Kang J, Trautmann ME, Hompesch M, Han O, Stewart J, et al. Body weight management and safety with efpeglenatida in adults without diabetes: a phase II randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(11):2429-39. doi:10.1111/dom.13824
36. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes de un hospital público de Piura, Perú [Internet]. Reverendo Peru Med Interna. 2023 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://revistaperuanademedicinainterna.com/articulo/diabetes-mellitus-tipo-2-y-enfermedad-por-higado-graso-no-alcoholico-en-pacientes-de-un-hospital-publico-de-piura-peru-estudio-de-casos-y-controles>
37. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023;402(10397):203-34. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6
38. Sobrepeso y obesidad: Atlas mundial 2023 [Internet]. ELIKA Alimentación Saludable; 2023 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://alimentacionsaludable.elika.eus/sobrepeso-y-obesidad-atlas-mundial-2023/>
39. Encuesta Europea de Salud en España 2020. Evolución de los principales resultados [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2020 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EESE2020_inf_evol_princip_result2.pdf
40. Prevalencia de obesidad y diabetes en España: evolución en los últimos 10 años [Internet]. Aten Primaria. 2024 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-prevalencia-obesidad-diabetes-espana-evolucion-S0212656724001343>
41. Encuesta Nutricional de la Población Española (ENPE). Hábitos alimentarios y estado nutricional [Internet]. Observatorio de Alimentación; 2023 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://observatorio.escueladealimentacion.es/estudios/encuesta-nutricional-de-la-poblacion-espanola-enpe-habitos-alimentarios-y-estado>
42. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-6. doi:10.1038/nature05482.
43. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden of disease attributable to high body-mass index in 195 countries and territories, 1990-2021. *Lancet.* 2024;404(10465):1684-1717. doi:10.1016/S0140-6736(24)01936-5.

44. Factores de riesgo cardiovasculares relacionados con la diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática [Internet]. AlfaPublicaciones. 2024 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://alfapublicaciones.com/index.php/alfapublicaciones/article/view/321>
45. Jensterle M, Rizzo M, Haluzík M, Janez A. Efficacy of GLP-1 RA approved for weight management in patients with or without diabetes: a narrative review. *Adv Ther*. 2022;39(6):2452-67. doi:10.1007/s12325-022-02153-x.
46. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613-26. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
47. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide for glycaemic management in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(10):1924-36. doi:10.1111/dom.14783.
48. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, 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(10300):583-98. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
49. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251-60. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
50. Kushner RF, Ryan DH, Deanfield J, Kokkinos A, Cercato C, Wilding J, et al. Safety profile of semaglutide versus placebo in the SELECT study: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2024;32(10):1849-59. doi:10.1002/oby.24138 .
51. Estudio a largo plazo de la eficacia y seguridad de liraglutida en DM2 [Internet]. Repositorio RIUMA; 2020 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/16333>.
52. Federación Mexicana de Diabetes. Liraglutida reduce significativamente el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares: estudio LEADER [Internet]. 2016 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://fmdiabetes.org/ada2016-liraglutida-reduce-significativamente-riesgo-muerte-eventos-cardiovasculares-mayores-adultos-diabetes-tipo-2-estudio-leader/>
53. Agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento do diabetes tipo 2 [Internet]. Caderno Pedagógico. 2024 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://ojs.studiespublicacoes.com.br/ojs/index.php/cadped/article/view/19757>

54. Novo Nordisk España. Estudio SCORE: nota de prensa [Internet]. 2025 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: https://www.novonordisk.es/content/dam/nncorp/es/es_es/pdfs/press-releases/2025/NdP_Estudio%20SCORE_ES.pdf
55. Saxenda vs Wegovy: ¿cuál es la opción más efectiva? [Internet]. Clivi; 2024 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://www.clivi.com.mx/blog/saxenda-vs-wegovy>
56. Saxenda frente a Wegovy: ¿qué inyección funciona mejor? [Internet]. Insulina canadiense; 2024 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://canadianinsulin.com/es/articles/saxenda-vs-wegovy-que-inyeccion-para-adelgazar-funciona-mejor/>
57. Gobierno Vasco. Boletín INFAC Vol 31 n.º 5. Obesidad [Internet]. CEVIME; 2023 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/Boleti-n-INFAC_Vol_31_5_Obesidad.pdf
58. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):351-65. doi:10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
59. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the ADA and EASD. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033.
60. Actualización sobre los inhibidores de la DPP-4 [Internet]. 2021 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8171392/>
61. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Nuevo fármaco para la diabetes mellitus [Internet]. 2023 [citado 24 nov 2025]. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/nuevo_farmaco_para_la_diabetes_mellitus.pdf
62. Buckeridge C, Tsamandouras N, Carvajal-Gonzalez S, Brown LS, Hernandez-Illas M, Saxena AR. Agonista oral de pequeños receptores del péptido-1 similar al glucagón de molécula pequeña lotiglopron (PF-07081532) para diabetes tipo 2 y obesidad: dos estudios de fase 1 aleatorizados, controlados con placebo y dosis ascendentes múltiples. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26(8):3155-66. doi:10.1111/dom.15643.
63. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, et al. Agonista oral del receptor GLP-1 o forgliprón diario en adultos con obesidad. *N Engl J Med.* 2023; 389(10):877-88. doi:10.1056/NEJMoa2302392.
64. Bhattachar SN, Tham LS, Li Y, Chua L, Ng SX, Tang Y, et al. Mazdutida reduce el peso corporal en adultos con sobrepeso u obesidad: un ensayo de fase 1 con dosis altas. *Diabetes Obes Metab.* 2025; 27(11):6460-69. doi:10.1111/dom.70040

65. Capehorn MS, Cataño G, Eventov-Friedman S, Frias JP, Gulseth HL, Jeppesen OK, et al. Eficacia y seguridad de semaglutida 1,0 mg una vez por semana frente a liraglutida 1,2 mg una vez al día como complemento a 1-3 antidiabéticos orales en sujetos con diabetes tipo 2 (SUSTAIN 10). *Metab para la diabetes*. 2020; 46(5):409-18. doi:10.1016/j.diabet.2019.11.005
66. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. Efectos de la liraglutida comparados con placebo en eventos de vesícula biliar aguda o enfermedad biliar en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares en el ensayo aleatorizado LEADER. *Diabetes Care*. 2019; 42(12):2121-30. doi:10.2337/dc19-0415.
67. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MHA, Hoekstra T, Kramer MH, Pieters IC, et al. Efectos cardiovasculares, renales y gastrointestinales de terapias basadas en incretina: un ensayo de intervención mecanicista aguda y aleatorizada, doble ciega, controlada con placebo y de 12 semanas en diabetes tipo 2. *BMJ abierto*. 2015; 5(12):e009579. doi:10.1136/bmjopen-2015-009579
68. Harrison SA, Frias JP, Lucas KJ, Reiss G, Neff G, Bollepalli S, et al. Seguridad y eficacia de la efruxifermina en combinación con un agonista del receptor GLP-1 en pacientes con NASH/MASH y diabetes tipo 2 en un estudio aleatorizado de fase 2. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025; 23(1):103-13. doi:10.1016/j.cgh.2024.02.022
69. Véniant MM, Lu SC, Atangan L, Komorowski R, Stanislaus S, Cheng Y, et al. Un antagonista GIPR conjugado a análogos de GLP-1 promueve la pérdida de peso con parámetros metabólicos mejorados en entornos preclínicos y en fase 1. *Nat Metab*. 2024; 6(2):290-303. doi:10.1038/s42255-023-00966-w
70. Shaddinger BC, Young MA, Billiard J, Collins DA, Hussaini A, Nino A. Efecto de la albiglutida en el vaciamiento de vesícula biliar inducido por colecistoquinina en individuos sanos: un estudio cruzado aleatorizado. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(10):1322-9. doi:10.1002/jcph.940
71. Nerild HH, Bründen A, Gether IM, Hellmann P, Baekdal M, Gillum MP, et al. Liraglutida modifica las respuestas postprandiales de las hormonas intestinales implicadas en la regulación de la motilidad de la vesícula biliar. *Metabolismo*. 2024;150:155685. doi:10.1016/j.metabol.2023.155685
72. Nexø-Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, Agersnap M, Baekdal M, Bründen A, et al. Efectos de la liraglutida en el vaciamiento de la vesícula biliar: un ensayo aleatorizado controlado con placebo en adultos con sobrepeso u obesidad. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(8):1905-13. doi:10.1111/dom.13755
73. Flint A, Andersen G, Homøe P, Lund ED, Reitschuler W, Rasmussen MF, et al. Liraglutida en una población adolescente con obesidad: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 5 semanas para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la liraglutida en adolescentes de 12 a 17 años. *J Adolescencia Salud*. 2016; 59(4):437-43. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.06.005

74. Bhat M, Rentsch CT, Marks P, Lapointe-Shaw L, Marsis A, Smyth D, et al. Efectos biliares de la liraglutida y la sitagliptina: un ensayo aleatorizado controlado con placebo de 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(9):1254-62. doi:10.1111/dom.12939
75. Li Y, Komarow L, Smith SR, Violante R, Mudaliar S, Henry RR. El efecto de la exenatida en los ácidos biliares en ayunas en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2: un estudio piloto. *Metabolismo.* 2020;107:154225. doi:10.1016/j.metabol.2020.154225

