



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE LOS ANÁLOGOS DEL GLUCAGÓN GLP1 COMO
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y
OBESIDAD. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PAUL ANDRES CHACHA CORONEL

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE LOS ANÁLOGOS DEL GLUCAGÓN GLP1 COMO
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y
OBESIDAD. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PAUL ANDRES CHACHA CORONEL

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR


2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Paul Andres Chacha Coronel portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107083040**. Declaro ser el autor de la obra: **“Uso de los análogos del glucagón GLP1 como tratamiento en pacientes con sobrepeso y obesidad. Revisión Bibliográfica”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 29 de febrero de 2024

F: 

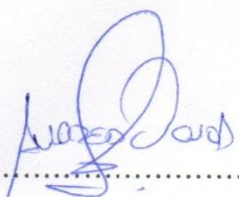
Paul Andres Chacha Coronel

C.I. 0107083040

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Uso de los análogos del glucagón GLP1 como tratamiento en pacientes con sobrepeso y obesidad. Revisión Bibliográfica.**" realizado por **Paul Andres Chacha Coronel** con documento de identidad No. **0107083040**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 29 de febrero de 2024

F: 

Dra. Andrea Catalina Ochoa Bravo

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, mi madre y mi padre que en el transcurso de mi vida me supieron inculcar valores y confiaron en mi persona y en los deseos de superación, depositando su entera confianza en cada reto que se me presentó sin dudar ni un solo momento en mi capacidad, es por ellos que soy lo que soy ahora. Los amo con toda mi vida.

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión, proyecto y por permitirme cumplir con excelencia el desarrollo de esta tesis, gracias a la vida porque cada día me demuestra lo hermosa que es y lo justa que puede llegar a ser, gracias a todos por creer en mí.

No ha sido fácil el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor, a su inmensa bondad y apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos. Les agradezco y hago presente mi gran efecto hacia ustedes, mi hermosa familia.

1. RESUMEN

Introducción: la obesidad es una enfermedad metabólica crónica de origen multifactorial, que puede causar tanto una afectación física y psíquica de la persona, los análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP1) ayudan a regular la ingesta al ralentizar el vaciado gástrico e inducir la saciedad, ya que actúan directamente sobre los centros de saciedad hipotalámicos y reducen tanto los atracones como los antojos de ciertos tipos de alimentos ricos en calorías a corto plazo.

Objetivo general: analizar la eficacia de los análogos de glucagón GLP-1 en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad mediante una revisión bibliográfica.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica tipo narrativa en estudios, meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de casos y controles y de cohortes, revisiones bibliográficas que reporten actualizaciones sobre el uso de análogos de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad, desde 2018 a 2023, en los idiomas inglés y español.

Resultados: se escogieron 26 artículos, donde encontramos que el GLP-1 producido en el intestino podría señalar los centros del apetito en el cerebro, ya que las aferencias vagales expresan receptores de GLP-1 y son activadas por el GLP-1 entérico, la pérdida de peso es común con las terapias basadas en agonistas del receptor de GLP-1, y se debe a que los efectos del GLP-1 sobre el vaciado gástrico lento y sus bien reconocidos efectos secundarios de náuseas y vómitos, los principales efectos adversos de los GLP-1 son náuseas y vómitos, pancreatitis, colestiasis, colecistitis, trombocitopenia, angioedema, IRA, tumor de células C de tiroides benigno y maligno.

Conclusiones: los GLP-1 disminuyen la tasa de vaciamiento gástrico, aumentando así la sensación de saciedad, lo que se sugiere como un mecanismo por el cual el GLP-1 regula el apetito.

Palabras clave: análogos GLP-1, obesidad, pérdida de peso, peso.

2. ABSTRACT

Introduction: Obesity is a chronic metabolic disease of multifactorial origin, which can lead to both physical and psychological impairment of the individual. Glucagon-like peptide-1 (GLP1) analogs help regulate intake by slowing gastric emptying and inducing satiety, as they act directly on hypothalamic satiety centers, reducing both binge eating and cravings for certain types of high-calorie foods in the short term.

Objective: To analyze the efficacy of GLP-1 glucagon analogs in treating overweight and obesity through a literature review.

Methodology: A narrative literature review was conducted on studies, meta-analyses, systematic reviews, controlled clinical trials, case-control, and cohort studies, and literature reviews reporting updates on the use of GLP-1 analogs for obesity treatment from 2018 to 2023 in English and Spanish languages.

Results: Twenty-six articles were selected, where it was observed that GLP-1 produced in the gut could signal appetite centers in the brain, as vagal afferents express GLP-1 receptors and are activated by enteric GLP-1. Weight loss is expected with GLP-1 receptor agonist-based therapies, attributed to the effects of GLP-1 on slow gastric emptying and its well-recognized side effects of nausea and vomiting. The main adverse effects of GLP-1 are nausea and vomiting, pancreatitis, cholelithiasis, cholecystitis, thrombocytopenia, angioedema, ARF, benign and malignant thyroid C-cell tumor.

Conclusions: GLP-1 decreases the gastric emptying rate, thus increasing the sensation of satiety, which is suggested as a mechanism by which GLP-1 regulates appetite.

Keywords: GLP-1 analogues, obesity, weight loss, weight.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN.....	7
2. ABSTRACT.....	8
3. INTRODUCCIÓN	10
3.1.1 Justificación	12
4. OBJETIVOS.....	13
4.1.1 Objetivo general	13
4.1.2 Objetivos específicos	13
5. METODOLOGÍA	13
5.1.1 Diseño del estudio:.....	13
5.1.2 Criterios de inclusión del estudio:.....	13
5.1.3 Criterios de exclusión del estudio:	14
5.1.4 Adquisición de evidencia:	14
6. MARCO TEORICO	15
7. RESULTADOS	19
8. DISCUSIÓN	28
8.1.1 Mecanismo de acción de los GLP-1	28
8.1.2 Impacto de los GLP-1 para el tratamiento del sobrepeso y obesidad	29
8.1.3 Efectos adversos relacionados con los GLP-1.....	30
9. CONCLUSIONES.....	34
10. RECOMENDACIONES	34
11. BIBLIOGRAFIA	35

USO DE LOS ANÁLOGOS DEL GLUCAGÓN GLP1 COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

3. INTRODUCCIÓN

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud como el incremento crónico de la grasa del cuerpo (1). Además de ser uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, el aumento del tejido adiposo ha llevado a un mayor entendimiento de su fisiopatología y su relación con la diabetes tipo 2, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, a pesar de que no se ha logrado detener su avance (2).

La obesidad es reconocida por la OMS como una enfermedad propiamente dicha desde 1997, y así la denominó como epidemia, la misma que ha ido incrementando los últimos 20 años (3). Hasta el 2016 la prevalencia de la misma en Ecuador fue de 24,7% en mujeres y 15% en hombres (4).

La obesidad se relaciona directamente con problemas a nivel metabólico, con resistencia a la insulina lo que aumenta el riesgo cardiovascular y el riesgo a padecer diabetes mellitus 2, además de otras patologías osteoarticulares (5). Hay que tener en cuenta que según la OMS el 58% de las personas que padecen diabetes y el 21% con patologías isquémicas cardíacas tienen un índice de masa corporal elevado (6).

Por otro lado, en el año 2020, la infección por coronavirus 2019 aparte de afectar a la salud también tuvo un impacto negativo en lo laboral y social de las personas, ya que el aislamiento produjo cambios en los hábitos alimentarios y de actividad física (7). Aunque el objetivo de este era aplanar la curva de infección por COVID, tuvo una consecuencia negativa que fue el aumento de peso (8). Este cambio en los hábitos alimentarios de las personas, sumada la rebaja en los ejercicios condujo al aumento de peso (9).

Los fármacos que son análogos del glucagón (GLP-1) se caracterizan porque regulan la ingesta de alimentos ya que hacen lento el vaciado del estómago y además provocan sensación de saciedad al actuar en el hipotálamo (10). Además producen la disminución de los antojos de comida, así como de los atracones de la misma (11). El mecanismo de acción de estos es a partir de la unión al receptor y estimulan la liberación de insulina por parte del páncreas (12).

Se han aprobado dos agonistas del receptor de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad semaglutida y liraglutida, en Ecuador, solo disponemos de liraglutida, ambos administrados mediante inyección subcutánea (12).

Los agonistas del receptor GLP-1 fueron aprobados inicialmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2, ya que mejoran la glucemia en la diabetes porque inducen la pérdida de peso, para pacientes con o sin diabetes mellitus, se sugiere estos como primera línea de tratamiento de la obesidad, y para los pacientes con diabetes mejoran los niveles de glicemia (12).

Estos fármacos se deben utilizar únicamente en pacientes que tengan de 12 a 18 años con un IMC inicial en el percentil 95 o superior para edad y sexo y en pacientes mayores de 18 años que tengan un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, o que tengan IMC mayor a 27 más una comorbilidad (p. ej., dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2) (13).

Es por esto que es necesario reunir información sobre el manejo de la obesidad con los análogos del glucagón GLP-1, ver si proporcionan un control glucémico eficaz y reducen los eventos cardiovasculares en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, o enfermedad cardiovascular establecida, para poder proveer un tratamiento integral a los pacientes que la padecen.

3.1.1 Justificación

La obesidad es una enfermedad de origen metabólico que se va a presentar de manera crónica y que puede tener múltiples factores, en donde pueden haber consecuencias tanto físicas como psíquicas en una persona, deteriorando la calidad de vida de la misma (14). Las personas que padecen esta patología tienen un alto riesgo de tener repercusiones tanto cardíacas como dislipidemias, hipertensión arterial y diabetes mellitus (15), y también aumentar el riesgo de muerte (16).

El reconocimiento de la obesidad como una enfermedad crónica progresiva por parte de las organizaciones relevantes representa un primer paso esencial en la promoción de una gestión sanitaria y un tratamiento adecuados para las personas con obesidad (17). Hay que tener en cuenta que es primordial prevenir las complicaciones de esta patología y mantener al paciente sano y si presentan comorbilidades de base es importante que se restaure el bienestar (18).

La mayoría de las dianas de los fármacos contra la obesidad se localizan en el hipotálamo, que es la región clave para la regulación de la ingesta de alimentos y la sensación de saciedad (19). Estos fármacos son de evidente interés ya que los beneficios de las medidas nutricionales son difíciles de mantener en el tiempo para los pacientes y muchas veces resultan insuficientes para modificar drásticamente la trayectoria de las personas con obesidad severa (20).

Esta investigación tiene como propósito recopilar la información que existe en cuanto al manejo de la obesidad y sobrepeso con GLP-1, ya que se han encontrado un número limitado de estudios que evalúen la asociación entre estos, por lo tanto, se busca evaluar los datos publicados disponibles que informan el efecto y la eficacia de este tratamiento, con el propósito de tener un manejo integral individualizando a cada paciente.

4. OBJETIVOS

4.1.1 Objetivo general

- Analizar la eficacia de los análogos de glucagón GLP-1 en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

4.1.2 Objetivos específicos

- Determinar el mecanismo de acción de los GLP-1 mediante revisión bibliográfica.
- Establecer el impacto y el nivel de utilidad de los GLP-1 para el tratamiento del sobrepeso y obesidad.
- Identificar los posibles efectos adversos relacionados con los GLP-1 a través del análisis de la literatura revisada.

5. METODOLOGÍA

5.1.1 Diseño del estudio:

Se realizó una revisión bibliográfica **tipo narrativa**

5.1.2 Criterios de inclusión del estudio:

- Artículos escritos en inglés o español
- Texto completo disponible
- Estudios con diseño de estudio retrospectivo o prospectivo
- Estudios con pacientes con sobrepeso y/o obesidad.
- Estudios con pacientes sometidos a tratamiento para sobrepeso y obesidad.
- Meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas relevantes que reporten el papel de los análogos del glucagón como tratamiento de sobrepeso y obesidad.

5.1.3 Criterios de exclusión del estudio:

- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director, artículos de opinión y artículos no publicados.
- Estudios duplicados
- Estudios con otro tipo de tratamiento que no sea GLP-1 para sobrepeso y obesidad.
- Artículos que requerían pago para su obtención

5.1.4 Adquisición de evidencia:

Búsqueda bibliográfica:

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando los repositorios Pubmed, Science direct, Cochrane, Google Scholar, estudios relevantes publicados los últimos 10 años, independientemente de la fecha relacionada con el autor, según los criterios de inclusión en español e inglés.

Selección de estudios:

Se utilizarán los criterios de inclusión y exclusión, los de acceso a todos los contenidos gratuitos y los objetivos propuestos, que se basan en los términos de búsqueda antes mencionados.

Como resultado de la búsqueda inicial obtuvimos 101 resultados, de los cuales se excluyeron 23 por duplicados, 11 por parcialmente relevantes, 21 por cribado de título o abstract, 6 por revisión del texto completo, y por último después de eliminar 14 que no cumplieron con los criterios de inclusión quedando un total de 26 artículos que se analizaron.

6. MARCO TEORICO

Obesidad

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica, a menudo progresiva, asociada con un aumento de la mortalidad y la morbilidad, que está en aumento, en el 2008 la prevalencia de esta fue del 34%, y el 64% de sobrepeso (21). La OMS registró en el mismo año 500 millones de personas mayores de 20 años con obesidad (22). Actualmente más o menos el 25% de los niños presentan obesidad, la cual es cada vez más frecuente, por disminución de la actividad física y por el tipo de alimentación (23).

Muchos estudios refieren que existe una predisposición genética para el aumento de IMC en adultos en el 40% (24). Por lo que un padre con obesidad tiene 4 veces más de riesgo de presentar un hijo con la misma patología (25).

En los Estados Unidos, existen variaciones regionales en la prevalencia de la obesidad, con tasas que van del 13 al 50 por ciento en diferentes condados. Los factores socioeconómicos y ambientales representan el 33 y el 15,5 por ciento de la varianza, respectivamente (26). La prevalencia de esta es baja entre las personas con los ingresos más altos y mayor educación; estas relaciones son independientes de la raza y el origen étnico (27).

Tratamiento

1. Tratamiento no farmacológico de la obesidad

El ejercicio es el tratamiento único para la obesidad más la dieta para mantener la pérdida de peso (28). Las razones de este hallazgo son inciertas, pero pueden deberse, en parte, a la dificultad para adherirse a regímenes de ejercicio lo suficientemente vigorosos, además, para los pacientes que cumplen con el entrenamiento físico, los aumentos en la masa muscular, el

volumen plasmático y las reservas de glucógeno pueden compensar la pérdida de tejido adiposo, lo que resulta en una menor pérdida neta de peso (29).

Varios estudios han evaluado el efecto del ejercicio solo para inducir la pérdida de peso (30). En metaanálisis de ensayos (duración de 12 semanas a 12 meses) que examinaron los efectos del ejercicio sobre la pérdida de peso, el ejercicio dio lugar a reducciones modestas en el peso en comparación con ningún tratamiento (diferencia de medias ponderada -1,6 kg) en todos los estudios, que fue comparable cuando se relacionó el ejercicio de alta intensidad con el de baja intensidad (diferencia de medias -1,5 kg) (31). Además, el ejercicio disminuyó modestamente la circunferencia de la cintura y la presión arterial (29).

Posteriormente se informaron hallazgos similares en adultos mayores con obesidad (edad promedio de 70 años) que fueron asignados aleatoriamente a dieta o ejercicio solo, dieta más ejercicio o control, se encontró que el peso corporal disminuyó de manera similar en los grupos de dieta sola y dieta más ejercicio (10 y 9 por ciento, respectivamente), pero no disminuyó en los grupos de ejercicio solo o de control, sin embargo, el funcionamiento físico mejoró significativamente en todos los grupos de tratamiento en comparación con los controles, y la mejoría fue mayor en el grupo de dieta combinada con ejercicio (aumento desde el inicio de 21 frente a 12 y 15 por ciento para dieta y ejercicio solos, respectivamente) (32).

2. Tratamiento farmacológico

La FDA es la encargada de aprobar los medicamentos para la obesidad o sobrepeso, los mismos que deben usarse con dieta más actividad física (36). Para iniciar el tratamiento en pacientes obesos hay que tener en cuenta los beneficios y los riesgos de cada uno de los fármacos (33).

Agonistas del receptor GLP-1

Estos fármacos estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa e inhiben la liberación de glucagón y el vaciamiento gástrico (34). Se aprobaron inicialmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2, por su capacidad para inducir la pérdida de peso (34). Se han aprobado dos agonistas del receptor de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad en los Estados Unidos: semaglutida y liraglutida, ambos administrados por inyección subcutánea (34).

Semaglutida

La semaglutida tiene una acción prolongada por lo que se administra solo una vez a la semana por vía subcutánea, para inducir la pérdida de peso (35). La dosis inicial es de 0,25 mg una vez a la semana durante cuatro semanas. La dosis se aumenta a intervalos de cuatro semanas (0,5, 1, 1,7, 2,4 mg) hasta la dosis recomendada de 2,4 mg una vez a la semana (36). Si no se tolera el aumento de la dosis debido a los efectos secundarios (p. ej., náuseas, vómitos), el aumento de la dosis se puede retrasar otras cuatro semanas (34).

La semaglutida tiene contraindicación en el embarazo y en pacientes que tengan antecedentes de cáncer medular de tiroides y los pacientes con retinopatía diabética deben ser monitoreados por posibles complicaciones (36).

Liraglutida

La liraglutida está asociada a una reducción de más o menos 4 kg de peso (34). Esta igualmente se administra por vía subcutánea en dosis de 0,6 mg al día durante una semana, la misma que va aumentando cada semana hasta llegar a la dosis de 3 mg (37). Existen estudios que refieren que hay escasos beneficios a largo plazo (38). Este fármaco tiene contraindicaciones similares a la semaglutida (37).

3. Tratamiento quirúrgico

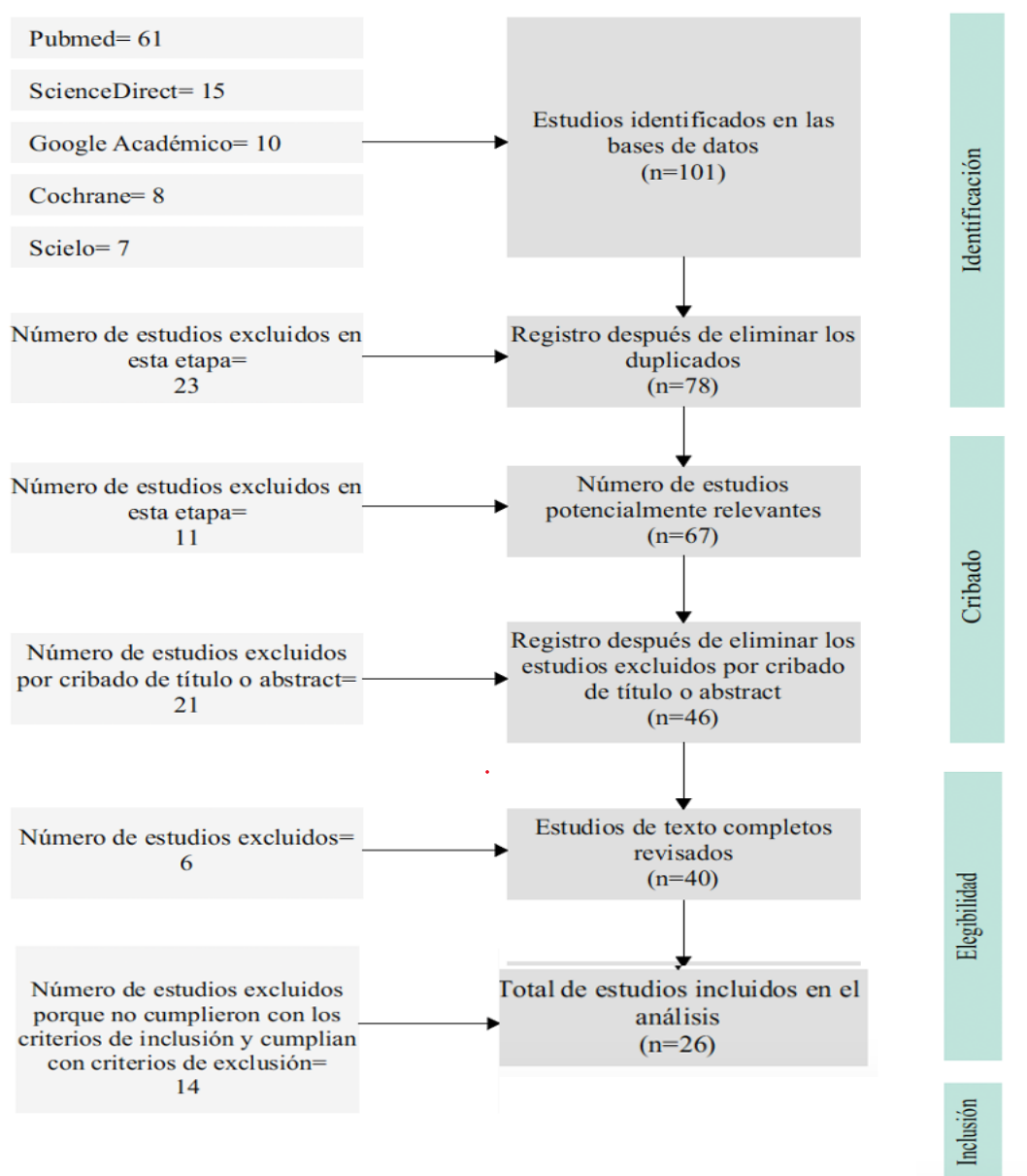
Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave fueron descritas por primera vez por el Panel de Desarrollo de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en 1991 (39). En 2017, una conferencia de consenso internacional, la segunda Cumbre de Cirugía de la Diabetes (DSS-II), pidió ampliar el acceso a la cirugía bariátrica a personas con un índice de masa corporal más bajo, diferentes grupos étnicos y aquellos con un control inadecuado de la hiperglucemia (40).

En 2022, la Sociedad Estadounidense de Cirugía Bariátrica y Metabólica (ASMBS) y la Federación Internacional para la Cirugía de la Obesidad y los Trastornos Metabólicos (IFSO) publicaron indicaciones actualizadas para la cirugía bariátrica (41). Los candidatos para un procedimiento quirúrgico bariátrico incluyen:

- Adultos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m² independientemente de la presencia, ausencia o gravedad de comorbilidades.
- Adultos con IMC entre 30,0 y 34,9 kg/m² y diabetes tipo 2.
- Adultos con un IMC entre 30,0 y 34,9 kg/m² que no pueden lograr una pérdida de peso sustancial o sostenible o una mejora de la comorbilidad con métodos de pérdida de peso no quirúrgicos (41).

7. RESULTADOS

Utilizando términos o palabras clave MESH, diseñamos una búsqueda de información que resultó en 101 artículos originales, 61 de Pubmed, 9 de UpToDate, 14 de Science Direct, 10 de Google Scholar y 7 de Scielo. Al final del proceso se realizó una lectura cuidadosa, de las cuales 23 fueron excluidos por duplicación, 11 por parcialmente relevantes, 21 por cribado de título o abstract, 6 por revisión del texto completo, y por último después de eliminar 14 que no cumplieron con los criterios de inclusión quedando un total de 34 artículos para análisis.



Los artículos fueron seleccionados en función de la importancia, relevancia, criterios de inclusión y relevancia de cada artículo. Para cada artículo, filtramos la información por autor, año de publicación, tipo de estudio, objetivos y resultados relevantes, organizados en la siguiente tabla.

Tabla 1: resumen de investigaciones encontrada sobre el mecanismo de acción de los GLP-1

Autor	Año	Título	Objetivos	Tipo de estudio	Hallazgos
Janssen (50)	2011	El papel de la motilidad gástrica en el control de la ingesta de alimentos.	Resumir los hallazgos que respaldan el papel de la motilidad gástrica como mediador central del hambre, la saciedad y la saciedad.	Revisión narrativa	Cuando se ingieren los alimentos se da la distensión gástrica y eso activa los mecanorreceptores para transmitir información a través del nervio vago al cerebro.
VanCan (53)	2014	Efectos de la liraglutida, un análogo del GLP-1 una vez al día, sobre el vaciamiento gástrico	Investigar los efectos de la liraglutida sobre el vaciamiento gástrico, los parámetros glucémicos, el apetito y el metabolismo energético en individuos obesos no diabéticos.	Ensayo controlado aleatorio	Luego de 5 semanas de tratamiento con liraglutida se comprobó el aumento de la saciedad y la reducción del consumo de alimentos en el 16%
Buse (54)	2004	Efectos de la exenatida (exendina-4) sobre el control glucémico durante 30 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con sulfonilurea	Evaluar la capacidad del mimético de incretina exenatida (exendina-4) para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 sin dosis máximamente efectivas de una sulfonilurea como monoterapia.	Ensayo clínico	La reducción de peso no tiene ninguna relación con la náusea y vomito ya que estos son considerados efectos adversos de la exenatida.

Autor: Paul Andrés Chacha Coronel

Fuente: resultados de la investigación

Tabla 2: resumen de investigaciones encontrada acerca del impacto de los GLP-1

Autor	Año	Título	Objetivos	Tipo de estudio	Hallazgos
Jensterle (18)	2021	Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón en el tratamiento de la obesidad	Proporcionar una descripción general de la eficacia y seguridad del AR GLP-1 aprobado en el tratamiento de la obesidad pediátrica y en adultos.	Revisión narrativa	El agonismo de GLP-1 con el GLP-1 AR actual y los nuevos compuestos contra la obesidad presumiblemente se convertirán en un punto de referencia para el futuro tratamiento farmacológico contra la obesidad, ya que estos están presentes en el páncreas, el intestino y el hipotálamo
Andreadis (60)	2018	Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis	Evaluar la eficacia y seguridad de la semaglutida, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA) recientemente aprobado para la diabetes tipo 2.	Metaanálisis	La pérdida de peso es común con las terapias basadas en GLP-1, y se debe a que los efectos del GLP-1 sobre el vaciado gástrico lento y sus bien reconocidos efectos secundarios de náuseas y vómitos.
Drucker (61)	2008	Exenatida una vez por semana versus dos veces al día para el tratamiento de la diabetes tipo 2: un estudio aleatorizado.	Comparar la eficacia de una formulación de exenatida una vez a la semana con la de una dosis dos veces al día.	Ensayo controlado aleatorio	A las 30 semanas, los pacientes que recibieron exenatida una vez a la semana tuvieron cambios significativamente mayores en HbA(1c) que aquellos que recibieron exenatida dos veces al día (-1,9 [SE 0,1%] vs -1,5

					[0,1%], IC del 95% -0,54% a -0,12%; p=0,0023).
Htike (62)	2017	Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón una revisión sistemática y un análisis comparativo de tratamientos mixtos	Comparar la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1RA) en personas con diabetes tipo 2.	Revisión sistemática	Todos los GLP-1 aprobados redujeron el peso en comparación con el placebo, con poca diferencia entre los agentes individuales.
Grupo de investigación GRADE (63)	2022	Reducción de la glucemia en la diabetes tipo 2: resultados glucémicos	Analizar la reducción de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2	Ensayo controlado aleatorio	La incidencia de aumento de peso corporal ≥ 10 por ciento fue menor en los pacientes asignados aleatoriamente a recibir liraglutida (6,1 por ciento) como tratamiento adicional, en tratamiento que aquellos que recibieron glargina (13,1 por ciento), glimepirida (12,1 por ciento) o sitagliptina (9,1 por ciento), la pérdida media de peso corporal fue mayor en el grupo de liraglutida (3,5 kg) que en los grupos de sitagliptina (2,0 kg), glimepirida (0,73 kg) o glargina (0,61 kg).

Davies (64)	2015	Eficacia de la liraglutida para la pérdida de peso en pacientes con diabetes tipo 2: ensayo clínico aleatorizado SCALE Diabetes	Investigar la eficacia y seguridad de liraglutida versus placebo para el control del peso en adultos con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2.	Ensayo controlado aleatorio	La liraglutida y la semaglutida redujeron el peso en comparado placebo, aquí se comparó liraglutida subcutánea una vez al día (3 o 1,8 mg) con placebo en 846 pacientes obesidad (peso medio 106 kg), se produjo una pérdida de peso significativa en el grupo de liraglutida, pérdida del 6% y 5% en comparación con el placebo en el 2%
Davies (65)	2021	Semaglutida 2,4 mg una vez a la semana en adultos con sobrepeso u obesidad	Evaluar la eficacia y seguridad del análogo de GLP-1 una vez a la semana semaglutida subcutánea 2,4 mg versus semaglutida 1,0 mg y placebo para el control de peso en adultos con sobrepeso u obesidad	Ensayo clínico	Se produjo una pérdida de peso de 7% con la semaglutida en comparación con el placebo del 3%

Autor: Paul Andrés Chacha Coronel

Fuente: resultados de la investigación

Tabla 3: resumen de investigaciones encontradas acerca de los efectos adversos de los GLP-1

Autor	Año	Título	Objetivos	Tipo de estudio	Hallazgos
Rosenstock (38)	2019	Efecto de semaglutida oral adicional frente a sitagliptina sobre la hemoglobina glucosilada en adultos con diabetes tipo 2 no controlada con metformina sola o con sulfonilurea	Comparar la eficacia y evaluar los perfiles de eventos adversos a largo plazo de semaglutida oral una vez al día versus sitagliptina, 100 mg agregados a metformina con o sin sulfonilurea, en pacientes con diabetes tipo 2.	Ensayo clínico	La semaglutida subcutánea y oral se asocia con efectos secundarios gastrointestinales, en su ensayo, se produjeron náuseas, vómitos y diarrea en el 15,9 y 12,3 por ciento
Dungan (66)	2023	Terapias basadas en el péptido similar al glucagón 1 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	Revisar las terapias basadas en el GLP-1 para el tratamiento de DM2	Revisión narrativa	Las precauciones y efectos adversos aún no se ha establecido la seguridad a largo plazo de estos ya que la mayoría de los ensayos clínicos duran menos de cuatro años.
Zheng(68)	2018	Asociación entre el uso de inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, agonistas del péptido 1 similar al glucagón.	Comparar las eficacias de los inhibidores de SGLT-2, los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4 sobre la mortalidad y los criterios de valoración cardiovasculares mediante un metaanálisis en red.	Metaanálisis	Los GLP-1 en comparación con los agentes orales se asociaron con mayores eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento

Frías(69)	2021	Tirzepatida versus semaglutida una vez a la semana en pacientes con diabetes tipo 2 en control glucémico y de peso.	Evaluar la tirzepatida versus semaglutida una vez a la semana en pacientes con diabetes tipo 2 para el control de pérdida de peso.	Ensayo clínico	los efectos adversos gastrointestinales fueron similares en los dos grupos (náuseas del 17,4 al 22,1 por ciento, diarrea del 11,5 al 16,4 por ciento, disminución del apetito del 5,3 al 8,9 por ciento).
Trujillo (70)	2020	Seguridad y tolerabilidad de los agonistas del receptor GLP-1 una vez a la semana en la diabetes tipo 2, para el control de la pérdida de peso.	Analizar la seguridad y tolerabilidad de los agonistas de GLP-1	Revisión sistemática	Las náuseas pueden disminuir con la duración del tratamiento y pueden reducirse con un ajuste de la dosis.
Elashoff (71)	2011	Pancreatitis, cáncer de páncreas y tiroides con terapias basadas en el péptido 1 similar al glucagón	Investigar la pancreatitis en pacientes tratados con análogos de GLP-1	Revisión narrativa	El uso de sitagliptina o exenatida aumentó 6 veces el odds ratio de pancreatitis informada en comparación con otras terapias ($P < 2 \times 10^{-16}$).
Singh (72)	2013	Terapias basadas en el péptido similar al glucagón 1 y riesgo de hospitalización por pancreatitis aguda.	Probar si las terapias basadas en GLP-1, como exenatida y sitagliptina, se asocian con un mayor riesgo de pancreatitis aguda. Utilizamos regresión logística condicional para analizar los datos.	Casos y controles	En este estudio de adultos estadounidenses con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con terapias basadas en GLP-1 se asoció con mayores probabilidades de hospitalización por pancreatitis aguda.

Garg (73)	2010	Pancreatitis aguda tratada con exenatida o sitagliptina	Conocer la asociación de pancreatitis aguda en pacientes tratados con GLP-1	Cohorte retrospectivo	Existió mayor incidencia de pancreatitis aguda en pacientes diabéticos versus no diabéticos, pero no encontró una asociación entre el uso de exenatida o sitagliptina y la pancreatitis aguda
Storgaard (74)	2017	Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón y riesgo de pancreatitis aguda	Analizar el papel del agonista de GLP-1 en la pancreatitis	Revisión sistemática	No se encontró evidencia de que el tratamiento con GLP-1RA aumente el riesgo de PA.
Li (75)	2014	Tratamiento con incretinas y riesgo de pancreatitis	Investigar el riesgo de pancreatitis asociado con el uso de tratamientos basados en incretinas	Metaanálisis	La incidencia de pancreatitis es baja (16 casos entre 14.562 pacientes inscritos en ensayos aleatorios de agonistas del receptor de GLP-1)
Nauck (76)	2017	Evaluación de la seguridad del páncreas en el programa de desarrollo de dulaglutida, agonista del receptor de GLP-1 una vez por semana	Evaluar el riesgo de pancreatitis aguda durante el tratamiento con dulaglutida, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón, placebo y comparadores activos en los ensayos de fase 2/3 de dulaglutida.	Ensayo clínico	La tasa de incidencia de pancreatitis aguda ajustada por exposición en pacientes tratados con dulaglutida fue similar a las tasas con placebo, con pocos casos informados durante todo el programa.

Steinberg (77)	2017	Amilasa, lipasa y pancreatitis aguda en personas con diabetes tipo 2 tratadas con liraglutida	Evaluar los niveles séricos de amilasa y lipasa y la tasa de pancreatitis aguda en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular aleatorizados a liraglutida o placebo y observados durante 3,5 a 5,0 años.	Ensayo controlado aleatorio	La liraglutida se asoció con aumentos de la lipasa y amilasa séricas, que no predijeron un evento de pancreatitis aguda posterior.
He (80)	2022	Asociación del uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 con riesgo de enfermedades de la vesícula biliar y biliares.	Evaluar la asociación del tratamiento con GLP-1 AR con enfermedades de la vesícula biliar y biliares y explorar los factores de riesgo para estas asociaciones.	Metaanálisis	El uso de AR GLP-1 se asoció con un mayor riesgo de enfermedades de la vesícula biliar o biliares, especialmente cuando se usan en dosis más altas
Bezín (86)	2023	Agonistas del receptor de GLP-1 y el riesgo de cáncer de tiroides	Determinar si el uso de agonistas del receptor (AR) del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) se asocia con un mayor riesgo de cáncer de tiroides.	Casos y controles	Huno mayor riesgo de todos los cánceres de tiroides y cáncer medular de tiroides con el uso de GLP-1 RA, en particular después de 1 a 3 años de tratamiento.

Autor: Paul Andrés Chacha Coronel

Fuente: resultados de la investigación

8. DISCUSIÓN

8.1.1 Mecanismo de acción de los GLP-1

A finales de 1990 los estudios de los GLP-1 indicaron que tenían un papel potencial para el sobrepeso y obesidad (42); pero luego de 30 años el mecanismo de acción de este fármaco sigue siendo cuestionado (11). Los GLP-1 se caracterizan por tener una vida media de menos de dos minutos ya que son desactivados por la dipeptidil peptidasa-4 (43).

Otro mecanismo de acción de los GLP-1 es que disminuyen el vaciamiento del sistema digestivo y así producen la sensación de saciedad para regular el apetito (44). En un estudio se comprobó que luego de 5 semanas de tratamiento con liraglutida se comprobó el aumento de la sensación de saciedad y la reducción de la ingesta de alimentos en el 16% (45).

Buse J et al (46), en sus estudios realizados indica que la reducción de peso no tiene ninguna relación con la náusea y vomito ya que estos son considerados efectos adversos de los mismos. Un estudio realizado por Lean et al (55), de fase 3 que incluyó a 2487 personas que tomaban liraglutida a dosis de 3 mg indico que no hubieron diferencias con respecto a las náuseas y vómitos en los pacientes que perdieron peso (8,1%; $P = 0,81$) (47).

Dickson et al (56), relacionó al GLP-1 con algunas áreas del sistema límbico que se relacionan con la conducta. Secher et al (57), indico que la liraglutida actúa en el hipotálamo en la vía de la proopiomelanocortina que está implicada en la regulación de la ingesta de alimentos. Por último, Sisley et al (58), demostró que en roedores cuando eliminan los GLP-1 también disminuye la acción de la liraglutida sobre la ingesta de alimentos, pero esto no afectó el efecto hipoglucemiante de los mismos (48).

8.1.2 Impacto de los GLP-1 para el tratamiento del sobrepeso y obesidad

El agonismo de GLP-1 con el GLP-1 AR actual y los nuevos compuestos contra la obesidad presumiblemente se convertirán en un punto de referencia para el futuro tratamiento farmacológico contra la obesidad, ya que estos están presentes en el páncreas, el intestino y el hipotálamo (18). Lo más importante para las propiedades reductoras de peso es la activación de vías neuronales que provocan reducciones en las regiones reguladoras del apetito en el hipotálamo, lo que causa disminución en el apetito y la ingesta de alimentos y, por lo tanto, promueven la pérdida de peso (49).

Andreadis et al (60), menciona en su revisión sistemática realizada en el 2018, que la pérdida de peso es común con las terapias basadas en agonistas del receptor de GLP-1, y se debe a que los efectos del GLP-1 sobre el vaciado gástrico lento y sus bien reconocidos efectos secundarios de náuseas y vómitos. Sin embargo, Ducker et al (61) menciona que, el vaciado gástrico lento se atenúa con el tiempo, al menos en los agonistas del receptor GLP-1 de acción más prolongada, y se sabe que estos agentes aumentan la saciedad a través de efectos en los centros del apetito en el cerebro (50).

En un metaanálisis de 34 ensayos que compararon los agonistas del receptor de GLP-1, con placebo u otro agonista del receptor de GLP-1 en pacientes con obesidad, todos los agonistas del receptor de GLP-1 aprobados redujeron el peso en comparación con el placebo, con poca diferencia entre los agentes individuales (51).

En el ensayo de eficacia comparativa, realizado por el grupo de investigación del estudio GRADE (63), indica que la incidencia de aumento de peso corporal ≥ 10 por ciento fue menor en los pacientes asignados aleatoriamente a recibir liraglutida (6,1 por ciento) como tratamiento adicional, en comparación con aquellos que recibieron glargina (13,1 por ciento), glimepirida (12,1 por ciento) o sitagliptina (9,1 por ciento), la pérdida media de peso corporal fue mayor en

el grupo de liraglutida (3,5 kg) que en los grupos de sitagliptina (2,0 kg), glimepirida (0,73 kg) o glargina (0,61 kg) (52).

Davies (64), en su estudio evaluó la pérdida de peso y encontró que la liraglutida y la semaglutida redujeron el peso en comparación con el placebo, aquí se comparó liraglutida subcutánea una vez al día (3 o 1,8 mg) con placebo en 846 pacientes con obesidad (peso medio 106 kg), donde se obtuvo que se produjo una pérdida de peso significativa en el grupo de liraglutida, pérdida del 6% y 5% en comparación con el placebo en el 2% (53).

En un ensayo de 68 semanas que comparó semaglutida subcutánea una vez a la semana (2,4 o 1 mg) con placebo en 1210 pacientes con obesidad (peso medio 99,8 kg), se produjo una pérdida de peso de 7% con la semaglutida en comparación con el placebo del 3% (54). En ambos estudios hubo mejores resultados con el tratamiento con GLP-1, y las reacciones adversas fueron similares.

8.1.3 Efectos adversos relacionados con los GLP-1

Las siguientes repercusiones y efectos adversos pertenecen a los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), aun no se ha establecido la seguridad a largo plazo de estos ya que la mayoría de los ensayos clínicos duran menos de cuatro años (55).

Los efectos secundarios de las terapias basadas en GLP-1 son predominantemente gastrointestinales, particularmente náuseas, vómitos y diarrea, que son frecuentes, estos ocurren consistentemente en los ensayos en el 10 al 50 por ciento de los pacientes (56). En un metaanálisis en red de 236 ensayos clínicos, los agonistas del receptor de GLP-1 en comparación con los agentes orales se asociaron con mayores eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento (57).

Rosenstock (38) menciona que la semaglutida subcutánea y oral se asocia con efectos secundarios gastrointestinales, en su ensayo, se produjeron náuseas, vómitos y diarrea en el 15,9 y 12,3 por ciento, respectivamente, de los pacientes que tomaban semaglutida (14 mg por vía oral al día) en comparación con el 6,9, 4,1 y 7,9 por ciento, respectivamente, de los pacientes que tomaban sitagliptina (100 mg al día) (35). En un ensayo realizado por Frías (69), que comparó tirzepatida con semaglutida, los efectos adversos gastrointestinales fueron similares en los dos grupos (náuseas del 17,4 al 22,1 por ciento, diarrea del 11,5 al 16,4 por ciento, disminución del apetito del 5,3 al 8,9 por ciento) (58).

Según Trujillo (70), en el 2020, las náuseas en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1 pueden disminuir con la duración del tratamiento, pudiendo regularse con un ajuste de la dosis. Elashoff (71) informó que existe pancreatitis aguda en asociación con este tratamiento, aunque no existen estudios que demuestren que esta relación sea estadísticamente significativa, pero si se confirma pancreatitis, no se debe reiniciar, y además, no se deben iniciar agonistas del receptor de GLP-1 en un paciente con antecedentes de pancreatitis (59).

En un estudio de casos y controles basado en la población que utilizó una gran base de datos de seguros, el tratamiento con terapia basada en GLP-1, se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por pancreatitis aguda (odds ratio ajustado [OR] 2,07, 95 % CI 1,36-3,13) (60). Por el contrario, los estudios de cohortes retrospectivos (61) y los metaanálisis de ensayos aleatorios no identificaron un mayor riesgo (62). En general, menciona Li (cita), en su estudio que la incidencia de pancreatitis es baja (16 casos entre 14.562 pacientes inscritos en ensayos aleatorios de agonistas del receptor de GLP-1) (63).

En algunos ensayos, los agonistas del receptor de GLP-1 aumentaron las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) con respecto a los niveles iniciales, aunque a menudo permanecieron dentro del rango normal (64). En un análisis, los niveles de lipasa y amilasa aumentaron por encima

del límite superior normal en los grupos de liraglutida y placebo (51 y 32 por ciento de los participantes, respectivamente, para lipasa y 29 y 23 por ciento, respectivamente, para amilasa) (65). Estas elevaciones no predijeron el riesgo de pancreatitis aguda posterior.

Singh et al (72) realizó un estudio de casos y controles en pacientes tratados con GLP-1, en donde encontró que los casos frente a los controles presentaban más aumento de los triglicéridos (12,92% vs 8,35%), consumo de alcohol (3,23% vs 0,24%), cálculos biliares (9,06% vs 1,34), abuso de tabaco (16,39% vs 5,52%), obesidad (19,62% vs 9,77%), cáncer biliar y pancreático (2,84% vs 0%), fibrosis quística (0,79% vs 0%).

Cohen (78) ha informado además casos de un mayor riesgo de inflamación pancreática subclínica, cáncer de páncreas y tumores neuroendocrinos en usuarios (66). Una relación casual no ha sido establecida. Después de una revisión de los datos disponibles, la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos acordaron que no había pruebas suficientes para confirmar un mayor riesgo de cáncer de páncreas con el uso de terapias basadas en GLP-1 (67).

La terapia con agonistas del receptor de GLP-1 se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades de la vesícula biliar y biliares, incluidas colelitiasis y colecistitis (55). En un metaanálisis de 76 ensayos, los participantes asignados aleatoriamente al tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 tuvieron un mayor riesgo de sufrir el resultado compuesto de enfermedades de la vesícula biliar o biliares (tasa de eventos 1,58 versus 1,19 por ciento, riesgo relativo [RR] 1,37, IC del 95%). 1,23-1,52) (68).

Pradhan (81) menciona que, se han notificado casos raros de angioedema y anafilaxia con agonistas del receptor de GLP-1, incluida la semaglutida.

Han habido informes de casos de insuficiencia renal aguda o insuficiencia renal en pacientes que usan exenatida dos veces al día, generalmente en el contexto de efectos adversos gastrointestinales graves que resultan en deshidratación (69). En un informe de cuatro pacientes, el tiempo entre el inicio de exenatida y el diagnóstico de insuficiencia renal aguda osciló entre dos y nueve meses, los cuatro pacientes presentaron náuseas, vómitos y/o disminución de la ingesta de líquidos, y todos estaban recibiendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y diuréticos, que pueden contribuir a la disminución de la función renal. Ninguno de los pacientes estaba tomando medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE): después de una reducción de la dosis o la retirada de exenatida, la recuperación de la función renal fue incompleta en tres de los cuatro pacientes (70).

En el estudio realizado por Vallatharasu (83), la exenatida se ha asociado con la trombocitopenia inmune inducida por fármacos, con la detección de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) que reacciona con las plaquetas solo cuando la exenatida está presente.

En estudios con roedores, liraglutida y dulaglutida se asociaron con tumores de células C de tiroides benignos y malignos (71). Bjerre (85) menciona que no está claro si existe algún efecto en los humanos porque los humanos tienen muchas menos células C que las ratas y la expresión del receptor GLP-1 en las células C humanas es muy baja (72). Un estudio de casos y controles anidado encontró un riesgo ligeramente mayor de cáncer medular y de tiroides entre personas con diabetes tipo 2 a las que se les recetó un agonista del receptor GLP-1 como terapia de segunda línea, pero este análisis no controló los factores de riesgo clave, incluido el índice de masa corporal (IMC), antecedentes personales de enfermedad de la tiroides o antecedentes familiares de cáncer de tiroides (73).

9. CONCLUSIONES

- Los GLP-1 que se produce a nivel entérico están controlando los centros del cerebro que regulan el apetito por medio del nervio vago en su vía aferente, al igual que reduce el vaciamiento gástrico aumentando la saciedad.
- El tratamiento con el agonista del receptor GLP-1 obtuvo un mejor control de peso, y una reducción de la presión arterial sistólica.
- Los principales efectos adversos de los GLP-1 son náuseas y vómitos, pancreatitis, colelitiasis, colecistitis, trombocitopenia, angioedema, IRA, tumor de células C de tiroides benigno y maligno.

10. RECOMENDACIONES

- Realizar más estudios acerca del tema con los métodos de diagnóstico con diseño prospectivo para poder sacar conclusiones definitivas sobre el manejo de los GLP-1 para el tratamiento de la obesidad
- El efecto potencial de los agonistas y miméticos del receptor de GLP-1 de acción prolongada sobre las células C de la tiroides en humanos requiere más investigación.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Grandone A, Di Sessa A, Umamo GR, Toraldo R, Miraglia Del Giudice E. New treatment modalities for obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):535-49.
2. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):69-84.
3. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-66.
4. Rubio Herrera MA, Fernández-García JM, Corio Andújar R, Santos Altozano C, Urieta Carpi JJ. Tratamiento farmacológico de la obesidad para médicos de Atención Primaria. *Med Fam-SEMERGEN.* 2019;45(8):559-65.
5. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):49-63.
6. Heffron SP, Parham JS, Pendse J, Alemán JO. Treatment of Obesity in Mitigating Metabolic Risk. *Circ Res.* 2020;126(11):1646-65.
7. Scarmozzino F, Visioli F. Covid-19 and the Subsequent Lockdown Modified Dietary Habits of Almost Half the Population in an Italian Sample. *Foods.* 2020;9(5):675.
8. Nicolau J, Ayala L, Bonet A, Manga B, Muñoz JM, Olea J, et al. GLP1 analogues among patients with overweight or obesity during lockdown. *Med Clínica Engl Ed.* 2022;158(3):105-10.

9. Stevenson JL, Krishnan S, Stoner MA, Goktas Z, Cooper JA. Effects of exercise during the holiday season on changes in body weight, body composition and blood pressure. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(9):944-9.
10. Zhang F, Tong Y, Su N, Li Y, Tang L, Huang L, et al. Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes.* 2015;7(3):329-39.
11. Burcelin R, Gourdy P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity. *Obes Rev.* 2017;18(1):86-98.
12. Perreault L. UpToDate. 2023 [citado 4 de octubre de 2023]. Obesidad en adultos: terapia farmacológica. Disponible en: https://0-www-uptodate-com.biblioteca-ils.tec.mx/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?search=GLP1&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=2#H3913333204
13. Lexicomp. UpToDate. 2023 [citado 4 de octubre de 2023]. Semaglutide: Drug information - UpToDate.
14. Tur JJ, Escudero AJ, Alos MM, Salinas R, Terés E, Soriano JB, et al. One year weight loss in the TRAMOMTANA study. A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(6):791-9.
15. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7.
16. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-105.

17. OMS. OMS. 2023 [citado 8 de noviembre de 2023]. Obesity EURO. Disponible en: <https://www.who.int/europe/health-topics/obesity>
18. Jensterle M, Janež A. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. *Horm Res Paediatr*. 2021;1-10.
19. Bessesen DH, Van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):237-48.
20. Carette C, Rives-Lange C, Czernichow S. Medications for the treatment of obesity. *J Visc Surg*. 2023;160(2, Supplement):S12-4.
21. Perreault L. UpToDate. 2023 [citado 21 de julio de 2023]. Obesidad en adultos: Etiologías y factores de riesgo.
22. OMS. Obesidad y sobrepeso. 2021. Obesidad y sobrepeso. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
23. UNICEF. UNICEF. 2021. El sobrepeso en la niñez Un llamado para la prevención en América Latina y el Caribe. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/media/29006/file/Sobrepeso-en-la-ninez-reporte-2021.pdf>
24. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94.
25. Whitaker KL, Jarvis MJ, Beeken RJ, Boniface D, Wardle J. Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1560-7.

26. Scheinker D, Valencia A, Rodriguez F. Identification of Factors Associated With Variation in US County-Level Obesity Prevalence Rates Using Epidemiologic vs Machine Learning Models. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e192884.
27. Ogden CL, Fakhouri TH, Carroll MD, Hales CM, Fryar CD, Li X, et al. Prevalence of Obesity Among Adults, by Household Income and Education - United States, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(50):1369-73.
28. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD003817.
29. Perreault L. UpToDate. 2023 [citado 21 de julio de 2023]. Obesidad en adultos: papel de la actividad física y el ejercicio.
30. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):31-9.
31. Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Joseph L, Genest J, et al. Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2011;124(8):747-55.
32. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1218-29.
33. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012;125(13):1695-703.

34. Perreault L. UpToDate. 2023 [citado 21 de julio de 2023]. Obesidad en adultos: Tratamiento farmacológico.
35. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-80.
36. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2021 [citado 21 de julio de 2023]. La FDA aprueba un nuevo tratamiento farmacológico para el control de peso crónico, el primero desde 2014. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-un-nuevo-tratamiento-farmacologico-para-el-control-de-peso-cronico-el-primero-desde>
37. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl*. 2009;374(9701):1606-16.
38. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10077):1399-409.
39. Conferencia del NIH. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1991;115(12):956-61.
40. Brito JP, Montori VM, Davis AM. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *JAMA*. 2017;317(6):635-6.

41. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2022;18(12):1345-56.
42. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101(3):515-20.
43. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology.* 1995;136(8):3585-96.
44. Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, La Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014;221(1):T1-16.
45. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WHM. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes 2005.* 2014;38(6):784-93.
46. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2628-35.
47. Lean M, Roux CL, Fujioka K, Caterson I, Lilleøre S, Jensen C, et al. The Impact of Gastrointestinal Adverse Events on Weight loss with Liraglutide 3.0 Mg as Adjunct to a Diet and Exercise Program. *Endocr Pract.* 2015;21:118-9.

48. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2456-63.
49. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5(6):e133429, 133429.
50. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9645):1240-50.
51. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-36.
52. GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, Burch HB, Buse JB, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1063-74.
53. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-99.
54. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10278):971-84.

55. Dungan K. UpToDate. 2023 [citado 8 de noviembre de 2023]. Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus - UpToDate.
56. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(10):CD006423.
57. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1580-91.
58. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-15.
59. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-6.
60. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):534-9.
61. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2349-54.

62. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(6):906-8.
63. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ.* 2014;348:g2366.
64. Nauck MA, Frossard JL, Barkin JS, Anglin G, Hensley IE, Harper KD, et al. Assessment of Pancreas Safety in the Development Program of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide. *Diabetes Care.* 2017;40(5):647-54.
65. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA, LEADER Steering Committee, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(7):966-72.
66. Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ.* 2013;346:f3680.
67. EMA. European Medicines Agency. 2018 [citado 8 de noviembre de 2023]. Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-glp-1-based-diabetes-therapies-concluded>
68. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513-9.

69. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45 Suppl 1(Suppl 1):43-60.
70. Weise WJ, Sivanandy MS, Block CA, Comi RJ. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care.* 2009;32(2):e22-23.
71. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2023 [citado 8 de noviembre de 2023]. FDA en español. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol>
72. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010;151(4):1473-86.
73. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2023;46(2):384-90.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Paul Andrés Chacha Coronel portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107083040**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Uso de los análogos del glucagón GLP1 como tratamiento en pacientes con sobrepeso y obesidad. Revisión Bibliográfica.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de febrero de 2024

F: 

Paul Andrés Chacha Coronel
C.I. **0107083040**