



EDITORIAL

Reacciones adversas de los inhibidores de la GLP1, cuando se utilizan para tratar la obesidad en pacientes que no son diabéticos



Adverse reactions of GLP-1 inhibitors when used to treat obesity in non-diabetic patients

Los análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP1) se han autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad y el sobrepeso en personas con factores de riesgo. Tres son los análogos del GLP1 comercializados para el tratamiento de la DM2: dulaglutida, liraglutida y semaglutida. En cambio, para la obesidad, indicación en la que no han sido financiados por el Sistema Nacional de Salud, solo disponemos de liraglutida y semaglutida subcutánea^{1,2}. El tratamiento con análogos del GLP1 debe escalonarse empezando a dosis bajas (0,6 mg/día con liraglutida y 0,25 mg/semana con semaglutida) porque esto aumenta su tolerabilidad digestiva; además, las dosis de mantenimiento y las dosis máximas permitidas son superiores en la obesidad (3,0 mg/día frente a 1,8 mg/día en la DM2 para liraglutida y 2,4 mg/semana frente a 2,0 mg/semana para semaglutida)². Tirzepatida, el último en llegar, es un agonista de los GLP1 y del polipéptido insulínico (GPI), autorizado en las mismas condiciones de uso; el tratamiento se inicia siempre a dosis de 2,5 mg/semana por vía subcutánea, que aumentará a 5 mg, 10 mg o 15 mg, según respuesta. La dosis máxima recomendada son 15 mg/semana^{1,2}. Los análogos del GLP1 entorpecen el vaciado gástrico y reducen el apetito, aumentan la secreción de insulina mediada por los nutrientes, reducen la secreción de glucagón y aumentan la sensibilidad a la insulina²⁻⁴. La actividad agonista sobre el GPI potencia los efectos farmacológicos de los análogos del GLP1⁴.

En cuanto a la eficacia en la obesidad, cabe destacar que los ensayos clínicos para evaluar la pérdida de peso se han realizado sobretudo en mujeres de raza blanca, incluidas en programas de soporte para realizar cambios en los estilos de vida y altamente motivadas^{4,5}. Un metaanálisis que incluyó ensayos clínicos controlados con placebo en personas con sobrepeso u obesidad, analizó el cambio en el peso

corporal relativo durante el tratamiento y concluyó que tirzepatida 15 mg/semana resultó en una pérdida de peso de hasta el 17,8% (IC 95%: 16,3-19,3%) tras 72 semanas de tratamiento, semaglutida 2,4 mg/semana en una pérdida de hasta el 13,9% (IC 95%: 11,0-16,7%) tras 68 semanas, y liraglutida 3 mg/día en una pérdida de hasta el 5,8% (IC 95%: 3,6-8,0%) después de 26 semanas de tratamiento⁶. Esta pérdida de peso es a expensas de la masa grasa y, en menor proporción, también de la masa magra, desconociéndose el impacto que puede tener la afectación de la masa magra a largo plazo en la salud. Además, al suprimir el tratamiento, parte del peso perdido se recupera en los meses siguientes a la suspensión del fármaco^{3,5}.

Llegados a este punto, las preguntas que podemos plantearnos son las siguientes: 1) ¿qué tipo de reacciones adversas (RAM) producen los análogos del GLP1 y tirzepatida?; 2) ¿se han objetivado diferencias en la incidencia o tipo de RAM en personas diabéticas obesas y en los obesos no diabéticos expuestos a análogos del GLP1?; y 3) si estas RAM se presentan de forma diferente, ¿a qué puede ser debido? Todo ello en un entorno en el cual las Agencias Reguladoras consideran crucial evaluar en fármacos para la obesidad aspectos como la seguridad cardiovascular y del sistema nervioso central, ya que diversos fármacos antiobesidad han sido retirados del mercado por este tipo de RAM⁵.

La información de las RAM asociadas a los análogos del GLP1 y tirzepatida proviene sobretudo de los ensayos clínicos, estudios en los que esta información ha sido recogida, en general, de forma heterogénea. También disponemos de estudios de vida real y del seguimiento de RAM post-comercialización. Las RAM más frecuentes son las gastrointestinales como diarrea (afecta al 24-36% de los pacientes), vómitos (del 18% al 30%) y dolor abdominal (del 10 al 28%), que se producen sobretudo al inicio

del tratamiento, son dosis dependientes y suelen resolverse espontáneamente con el tratamiento continuado^{3,7}. El tipo de RAM en diabéticos y no diabéticos es muy similar, si bien en la obesidad son más frecuentes al utilizarse dosis más altas⁴. Los análogos del GLP1 se han asociado con reacciones en el lugar de la inyección, fatiga, cefalea, pérdida del cabello, reflujo gastroesofágico, constipación, hipoglucemias y reacciones por hipersensibilidad^{4,7}. En el metaanálisis de Moiz et al⁶, entre el 47 y el 84% de los tratados con análogos del GLP1 (frente al 13-63% de los tratados con placebo) presentaban RAM digestivas, llegando a producir interrupción del tratamiento hasta en un 26% de pacientes (frente al 10% de placebo), siendo las RAM graves mucho menos frecuentes.

En cuanto a las RAM digestivas, un estudio de cohortes mostró el incremento de riesgo de RAM graves asociadas a los agonistas del GLP1 (liraglutida o semaglutida) en la obesidad en comparación con la combinación de bupropion y naltrexona en los nuevos usuarios de estos fármacos, entre las cuales cabe destacar pancreatitis (*hazard ratio* [HR] ajustado 9,09; IC 95% 1,25-66,00) obstrucción intestinal (HR ajustado 4,22; IC 95% 1,02-17,40) y gastroparesia (HR ajustado 3,67; IC 95% 1,15-11,90), mientras que no se pudo probar asociación estadísticamente significativa con enfermedad biliar (HR ajustado 1,50; IC 95% 0,89- 2,53). En este estudio, los autores señalan la necesidad de informar no solo de los beneficios sino de los riesgos del uso de los medicamentos, ya que el balance puede ser muy diferente en personas con diabetes y en la obesidad⁸. Los análogos del GLP1 y tirzepatida se han asociado asimismo a gastroparesia y obstrucción intestinal⁷.

En cuanto a la asociación con la enfermedad biliar, un metaanálisis que no incluyó tirzepatida, presentó aumento de riesgo de colelitiasis o enfermedades biliares con análogos del GLP1 (riesgo relativo [RR] 1,37; IC 95% 1,23-1,52), específicamente colelitiasis (RR 1,27; IC 95% 1,10-1,47), colecistitis (RR 1,36; IC 95% 1,14-1,62) y enfermedad biliar (RR 1,55; IC 95% 1,08-2,22). Cuando se analizó el riesgo de colelitiasis o enfermedad biliar por indicación fue superior en la obesidad (RR 2,29; IC 95% 1,64-3,18 frente a RR 1,27; IC 95% 1,14-1,43 en la DM2) y aumentó también a dosis altas y con tratamientos superiores a 26 semanas⁹. Otro metaanálisis con tirzepatida evidencia aumento de riesgo de colelitiasis o enfermedad biliar (RR 1,97, IC 95% 1,14-3,42) frente a placebo o comparador activo¹⁰.

Recientemente las Agencias Reguladoras han informado del riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arteriética (NOIANA) con semaglutida¹¹. La incidencia es muy baja, estimándose que se generaría un caso adicional por cada 10.000 personas tratadas durante un año. Un estudio retrospectivo apareado documentó esta asociación en pacientes diabéticos y no diabéticos obesos comparando la exposición a semaglutida frente a otros tratamientos para estas enfermedades. La incidencia acumulada en la DM2 a los 36 meses de seguimiento fue del 8,9% (IC 95% 4,5-13,1) para semaglutida y del 1,8% (IC 95% 0-3,5) en el grupo de comparación, mientras que en los obesos fue del 6,7% (IC 95% 3,6-9,7) y del 0,8% (IC 95% 0-1,8), respectivamente¹². Otro estudio retrospectivo comparando análogos del GLP1 y gliflozinas presentó solo aumento de riesgo cuando se comparó el riesgo en periodos de exposición al fármaco frente a periodos no expuestos (razón de incidencia 1,32; IC 95% 1,14-1,54)¹³.

Diversas publicaciones han mostrado que los análogos del GLP1 y tirzepatida pueden aumentar el contenido de residuos en el estómago y el riesgo de aspiración pulmonar ante cirugías o procedimientos con anestesia general o sedación profunda. Los riesgos son superiores en caso de gastroparesia diabética, reflujo gastroesofágico u obesidad. Los profesionales sanitarios deben identificar los riesgos antes de una intervención^{14,15}.

Otras RAM como la ideación suicida, los comportamientos autolíticos y el riesgo de determinados tipos de cáncer como el cáncer medular de tiroides o el cáncer de páncreas no se han podido probar de forma fehaciente¹⁶⁻¹⁸.

A modo de reflexión final decir que, cuando un fármaco se comercializa, la información de seguridad de la que se dispone es limitada; por ello es necesario seguir las RAM de especial interés, fundamentalmente las potencialmente graves, con una incidencia muy baja y desconocidas antes de la comercialización o aquellas con periodos de latencia largos. Solo la aplicación en la vida real en las condiciones de uso autorizadas nos permitirá situarlos en terapéutica y afirmar o refutar lo que se ha observado en los ensayos clínicos. En el caso que nos ocupa, además, se da la circunstancia que el consumo de estos fármacos ha aumentado exponencialmente por la ampliación del uso a otras indicaciones, incluso estéticas, situaciones en las que los beneficios esperados no se han probado, son nulos o insignificantes y los riesgos potenciales aumentan¹⁹. El debate está abierto en una sociedad que nos intenta empujar hacia la medicina del deseo en contraposición con los fines de la medicina enumerados en el informe del Hastings Center²⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. BIFIMED. [consultado 25 Jul 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>. (consultado 25-07-2025).
2. Agemed CIMA. [consultado 25 Jul 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?registro=1211608008>. (consultado 25-07-2025).
3. Arana Ballestar S, Bartolomé Moreno C. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) y el problema de la obesidad. Bol Inf Farmacoter Navar. 2023;31:1-20, <http://dx.doi.org/10.54095/BITN20233104>.
4. Tirzepatide (Zepbound) for chronic weight management. Med Lett Drugs Ther. 2023;65:205-7, <http://dx.doi.org/10.58347/tml.2023.1692c>.
5. Fármacos para la obesidad. INFAC. 2023;31:1-14. Disponible en: <https://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevim/es/>.
6. Moiz A, Filion KB, Toutouchi H, Tsoukas MA, Yu OHY, Peters TM, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Ann Intern Med. 2025;178:199-217, <http://dx.doi.org/10.7326/ANNALS-24-01590>.
7. In brief: GI effects of GLP-1 receptor agonists. Med Lett Drugs Ther. 2023;65:191-2, <http://dx.doi.org/10.58347/tml.2023.1690e>.

8. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA*. 2023;330:1795–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.19574>.
9. 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;182:513–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338>.
10. Zeng Q, Xu J, Mu X, Shi Y, Fan H, Li S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1214334, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1214334>. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 14;15:1342543. doi: 10.3389/fendo.2024.1342543. PMID: 37908750; PMCID: PMC10613702.
11. La AEMPS informa de una reacción adversa ocular muy infrecuente en pacientes tratados con semaglutida. MUH (FV), 03/2025. Fecha de publicación: 09 de junio de 2025. [consultado 28 Jul 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-de-una-reaccion-adversa-ocular-muy-infrecuente-en-pacientes-tratados-con-semaglutida/>
12. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, Zekavat SM, Krasniqi D, Gittinger JW Jr, et al. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142:732–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.2296>.
13. Cai CX, Hribar M, Baxter S, Goetz K, Swaminathan SS, Flowers A, et al. Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143:304–14, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.6555>.
14. GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists: potential risk of pulmonary aspiration during general anaesthesia or deep sedation. Fecha de publicación: 28 enero 2025. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2025 [consultado 28 Jul 2025]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-and-dual-gip-slash-glp-1-receptor-agonists-potential-risk-of-pulmonary-aspiration-during-general-anaesthesia-or-deep-sedation>
15. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists: Risk of Aspiration during Anesthesia. *ISMP*. 2023;23:1–7 [consultado 28 Jul 2025]. Disponible en: www.ismpcanada.ca/safety-bulletins/
16. Montastruc JL. GLP 1 receptor agonists and obesity-associated cancers: a disproportionality analysis in Vigibase®. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80:1999–2001, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-024-03761-y>.
17. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:927859, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.927859>.
18. Ueda P, Söderling J, Wintzell V, Svanström H, Pazzagli L, Eliasson B, et al. GLP-1 Receptor Agonist Use and Risk of Suicide Death. *JAMA Intern Med*. 2024;184:1301–12, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.4369>. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2024 Nov 1;184(11):1396. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.6163.
19. El acopio de Ozempic rompe la equidad y deja sin tratamientos a los diabéticos, alertan los mayoristas farmacéuticos. [consultado 26 Jul 2025]. Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/2024-02-20/el-acopio-de-ozempic-rompe-la-equidad-y-deja-sin-tratamientos-a-los-diabeticos-alertan-los-mayoristas-farmaceuticos.html>. (consultado 26-7-2025).
20. Los fines de la medicina. El establecimiento de unas prioridades nuevas. Un proyecto internacional del Hastings Center. Cuadernos de la Fundación Víctor Grífol i Lucas; 2004 [consultado 27 Jul 2025]. Disponible en: <https://paliativossinfronteras.org/wp-content/uploads/Los-fines-de-la-Medicina.pdf>

María Estrella Barceló Colomer* y Eladio Fernández Liz
 Área del Medicamento Gerencia Atención Primaria y a la
 Comunidad Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut.
 CAP Manso, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: ebarcelo.bcn.ics@gencat.cat
 (M.E. Barceló Colomer).