

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“EVENTOS ADVERSOS GRAVES ASOCIADOS CON EL USO DE
AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 Y AGONISTAS DUALES GLP-
1/GIP EN PACIENTES CON OBESIDAD: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METANÁLISIS.”**

Por

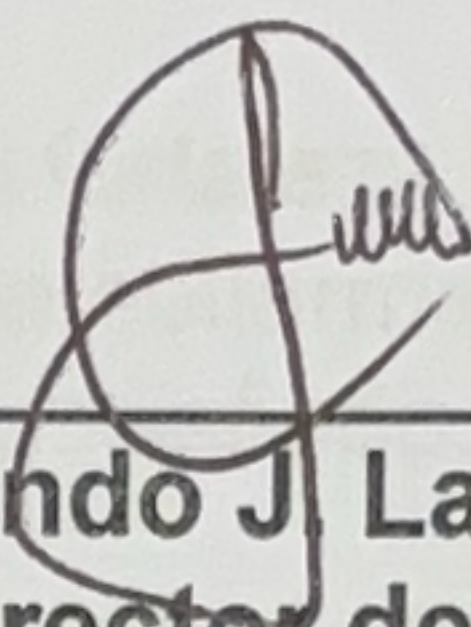
DRA. ALEJANDRA CELINA ESPARZA SANDOVAL

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

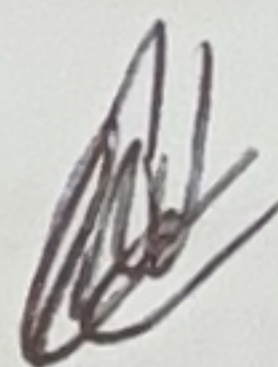
FEBRERO, 2026.

**“EVENTOS ADVERSOS GRAVES ASOCIADOS CON EL USO DE
AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 Y AGONISTAS DUALES GLP-
1/GIP EN PACIENTES CON OBESIDAD: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METANÁLISIS.”**

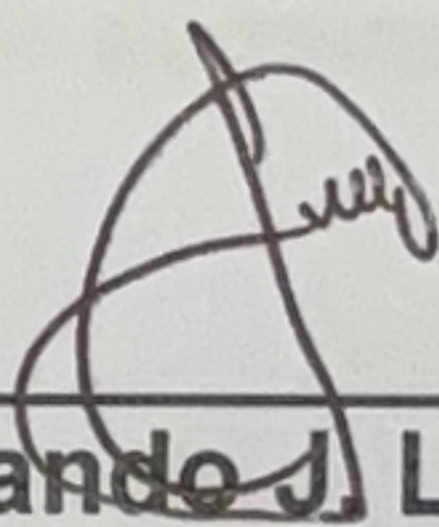
Aprobación de la tesis:



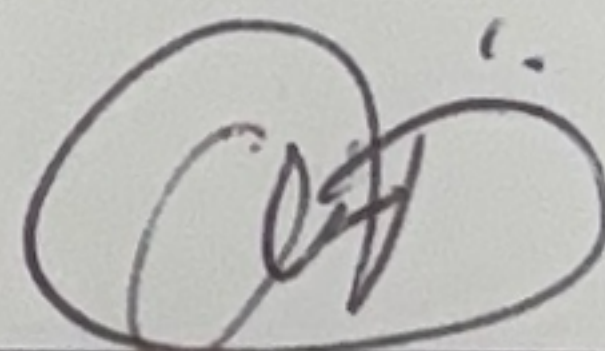
Dr. Fernando J. Lavallo González
Director de la tesis



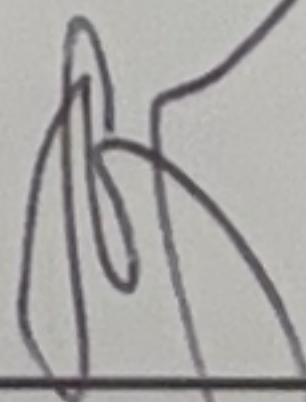
Dr. Jorge R. Violante Cumpa
Co-Director de tesis



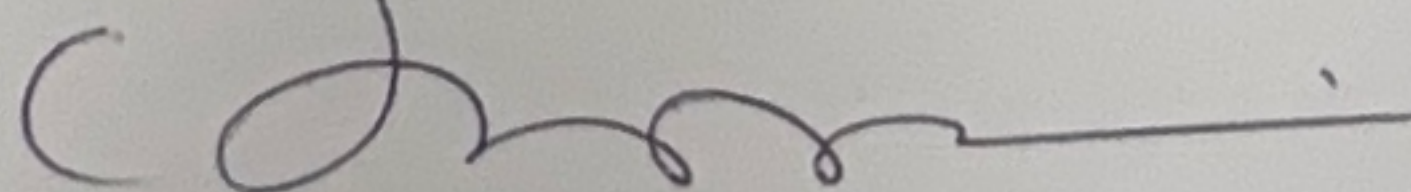
Dr. Fernando J. Lavallo González
Coordinador de Enseñanza



Dra. Adriana Sánchez García
Coordinador de Investigación



Dr. Leonardo G. Mancillas Adame
Jefe de Servicio de Endocrinología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

Dedico la presente tesis en primer lugar a Dios, por darme la fortaleza necesaria para perseverar en este camino y no haberme dejado sola nunca.

A mi familia, por ser mi base, mi fortaleza, mi motor y mi refugio. Gracias por sostenerme con amor, por nunca soltarme y por enseñarme que los sueños sí se alcanzan cuando se camina acompañado.

A mis abuelitos, por su amor infinito, por su ejemplo y por ser parte esencial de la persona que soy. Todo lo bueno que llevo dentro tiene un pedacito de ustedes.

A mi novio, por estar conmigo en cada paso, por impulsarme a seguir adelante y celebrar conmigo cada logro. Gracias por tu paciencia, tu amor y tu apoyo incondicional.

Y a Toby, mi compañero fiel, por brindarme calma y alegría incluso en los días más largos. Por acompañarme siempre y enseñarme el amor más puro que existe.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. Lavalle por su apoyo, su guía y su invaluable enseñanza durante este proceso. Su experiencia y orientación fueron clave para la realización de este trabajo y para mi desarrollo profesional.

Agradezco también al Dr. Violante por su disposición, sus aportaciones y por compartir sus conocimientos, los cuales enriquecieron de manera significativa este proyecto.

De igual forma, agradezco al Dr. René Rodríguez por su acompañamiento, su apoyo y su enseñanza, los cuales fueron fundamentales para culminar esta etapa.

Gracias a todos los docentes y personas que contribuyeron directa o indirectamente a mi formación y al desarrollo de esta tesis.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	11
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	13
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	20
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	20
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	22
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	29
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	38
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	47

Capítulo IX

10.BIBLIOGRAFÍA	48
-----------------------	----

Capítulo X

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	57
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas de los estudios incluidos	64

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Diagrama de flujo de los estudios identificados e incluidos en el estudio.	58
2. Evaluación de sesgo de los estudios incluidos	59
3. Riesgo global de eventos adversos graves	60
4. Eventos adversos graves según mecanismo de acción (agonista GLP-1 vs. Agonista dual GIP/GLP-1)	60
5. Metarregresión según la duración del tratamiento.....	61
6. Riesgo de mortalidad por cualquier causa.....	61
7. Riesgo de pancreatitis aguda	62
8. Riesgo de neoplasias	62
9. Riesgo de colecistitis	63
10. Riesgo de colelitiasis	63

LISTA DE ABREVIATURAS

- **CENTRAL:** Cochrane Central Register of Controlled Trials
- **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **EAG:** Eventos adversos graves
- **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- **EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
- **ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **GIP:** Polipéptido insulínico dependiente de glucosa (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)
- **GLP-1:** Péptido similar al glucagón tipo 1 (Glucagon-like peptide 1)
- **GLP-1 RA:** Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists)
- **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- **IBT:** Intensive Behavioral Therapy
- **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
- **ICH:** International Council for Harmonisation
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **I²:** Estadístico I cuadrada (heterogeneidad)
- **MEDLINE:** Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
- **MeSH:** Medical Subject Headings

- **NEJM:** New England Journal of Medicine
- **NLM:** National Library of Medicine
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- **PRISMA-P:** Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols
- **PROSPERO:** International Prospective Register of Systematic Reviews
- **RR:** Riesgo relativo (Risk Ratio)
- **RoB-2:** Risk of Bias Tool 2.0 (herramienta Cochrane)
- **τ^2 :** Tau cuadrada (varianza entre estudios)

Capítulo I

1. RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica progresiva o recurrente que está asociada con un notable aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, metabólica y oncológica. Los agonistas de incretinas, especialmente los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1 RA) y los agonistas duales GLP-1/GIP, han sido el foco de la última década en el tratamiento farmacológico de la obesidad y han mostrado gran efectividad en la producción de una pérdida de peso estable y duradera. Sin embargo, el rápido aumento en su uso se ha convertido en una preocupación por la seguridad, particularmente para los pacientes con obesidad pero sin diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) en quienes se utilizan dosis más altas durante períodos más prolongados. El objetivo de esta revisión sistemática con metaanálisis fue comparar la prevalencia y el riesgo de efectos adversos graves de los agonistas de incretinas en sujetos con obesidad o sobrepeso sin T2DM, en comparación con placebo. Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las recomendaciones de PRISMA 2020, y el protocolo es un protocolo registrado en PROSPERO. Entre estos, los ensayos aleatorizados comprendieron pacientes adultos entre 18 y 75 años de edad con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o sobrepeso con comorbilidades ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$), en ausencia de un diagnóstico de T2DM, ya sea con agonistas GLP-1 o duales GLP-1/GIP, y la duración del ensayo fue de al menos 24 semanas. Los resultados evaluados incluyeron eventos adversos graves en general, mortalidad por todas las causas, pancreatitis aguda, neoplasias, colecistitis y colelitiasis. El metaanálisis se realizó bajo un modelo de

efectos aleatorios empleando el método de Mantel–Haenszel, con ajuste de Hartung–Knapp y estimación de Sidik–Jonkman. Se incluyeron 9,417 registros y 11 ensayos clínicos aleatorizados ($n = 12,494$ participantes). El análisis general no demostró un incremento significativo directo en eventos adversos graves correlacionados con el tratamiento con agonistas de incretinas ($RR = 1.14$; IC del 95%: $0.94–1.39$; $p = 0.158$; $I^2 = 6.7\%$). Ni los agonistas GLP-1 ni los agonistas duales GLP-1/GIP demostraron ser significativamente diferentes según el análisis de subgrupos ($p = 0.146$). La mortalidad por todas las causas disminuyó significativamente ($RR=0.46$; IC del 95%: $0.24–0.89$; $p=0.029$; $I^2=0\%$). No se observó un aumento significativo en pancreatitis aguda o neoplasias. En contraste, se encontró un aumento sustancial en el riesgo de colelitiasis ($RR = 1.95$; IC del 95%: $1.33–2.86$; $p = 0.0039$; $I^2 = 0\%$). Finalmente, los agonistas de incretinas tienen un buen perfil de seguridad para los pacientes con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2, sin un aumento significativo en eventos adversos graves en general. Sin embargo, hay una señal consistente de aumento de colelitiasis, lo que justifica una vigilancia clínica enfocada. Se necesitan estudios a largo plazo para investigar resultados más raros y de larga latencia, como la carcinogénesis y eventos neuropsiquiátricos.

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN

Obesidad como enfermedad crónica y problema prioritario de salud pública

La obesidad ahora se considera una enfermedad crónica y recurrente debido a una multitud de interacciones complejas entre determinantes biológicos, ambientales, conductuales y sociales. Principalmente resulta de la acumulación de tejido adiposo, pero su influencia clínica es mayor que el aumento de peso. La obesidad causa alteraciones en numerosas cascadas fisiológicas de vías neuroendocrinas, inflamatorias y metabólicas y conduce a una disfunción sistémica generalizada que provoca un deterioro progresivo de la salud y una peor calidad de vida. En la era moderna de la atención clínica, la obesidad no debe considerarse simplemente un factor de riesgo, sino que debe distinguirse como una entidad patológica independiente con un papel directo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia, enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica, enfermedad osteoarticular y diferentes variantes de cáncer. En conjunto, podemos entender por qué la carga de morbilidad y mortalidad y los costos económicos y sociales de esto son persistentemente altos. La incidencia de la obesidad se ha desarrollado rápidamente en una epidemia en todo el mundo en las últimas décadas. Esto se ha atribuido a modificaciones del estilo de vida, disponibilidad de alimentos altos en calorías, estilo de vida sedentario y urbanización acelerada, donde se implicaron factores genéticos y epigenéticos adicionales. (1–5)

En las últimas décadas, la prevalencia mundial de obesidad ha crecido de manera constante, alcanzando proporciones epidémicas. (6) Este fenómeno se ha atribuido a cambios en el estilo de vida, incremento en la disponibilidad de alimentos hipercalóricos, disminución de actividad física y urbanización acelerada, aunque también intervienen determinantes genéticos y epigenéticos. De acuerdo con el World Obesity Atlas 2024, se estima que el número de adultos que viven con obesidad pasará de aproximadamente 810 millones en 2020 a más de 1 530 millones para el año 2035, lo que representa un incremento cercano al 90 % en apenas 15 años.(7) Este crecimiento no solo refleja cambios en los patrones dietéticos y de actividad física, sino también la interacción compleja entre factores genéticos, ambientales, socioeconómicos y culturales.

En países de ingresos medios como México, la situación es particularmente alarmante. Datos recientes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2022) muestran que más del 75 % de los adultos presentan sobrepeso u obesidad, posicionando a esta condición como uno de los principales determinantes de carga de enfermedad, gasto sanitario y pérdida de productividad.(8) La obesidad se asocia estrechamente con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y múltiples tipos de cáncer, consolidándose como un problema prioritario de salud pública. (1,5)

Evolución del tratamiento farmacológico de la obesidad

Durante parte del siglo XX y principios del siglo XXI, el tratamiento de la obesidad se centró principalmente en intervenciones de estilo de vida, como restricción calórica y aumento de actividad física. Aunque estas medidas son indispensables como base terapéutica, su eficacia suele ser limitada cuando se utilizan de manera aislada, especialmente en escenarios de obesidad establecida o severa. Además, la recuperación del peso a largo plazo es frecuente, reflejando la existencia de mecanismos fisiológicos adaptativos que favorecen la conservación energética y dificultan el mantenimiento de la pérdida ponderal.(9,10) El tratamiento farmacológico también enfrentó barreras importantes. Varios fármacos antiobesidad utilizados históricamente mostraron beneficios modestos o se asociaron con efectos adversos relevantes, lo cual limitó su uso clínico e incluso motivó la suspensión de algunos agentes por motivos de seguridad. Este contexto generó por décadas un vacío terapéutico, en el cual la cirugía bariátrica se posicionó como la alternativa más efectiva para pérdida de peso sostenida, aunque no siempre accesible para todos los pacientes y no exenta de riesgos. En años recientes, el enfoque terapéutico de la obesidad ha evolucionado de manera significativa. La comprensión de la obesidad como enfermedad neuroendocrina y metabólica, así como el reconocimiento de mecanismos hormonales involucrados en la regulación del apetito y el balance energético, han impulsado el desarrollo de tratamientos farmacológicos más específicos, con resultados clínicos de mayor impacto.

El sistema incretínico y su papel en el control del peso corporal

El sistema incretínico constituye un eje hormonal clave en la regulación de la glucosa y el apetito. Dentro de este sistema, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es secretado principalmente por células L intestinales posterior a la ingesta de alimentos. Esta hormona cumple funciones metabólicas relevantes, como estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa, disminuir la liberación de glucagón, enlentecer el vaciamiento gástrico y activar señales centrales relacionadas con saciedad.

Estos efectos no se limitan al control glucémico. A nivel del sistema nervioso central, el GLP-1 modula circuitos hipotalámicos y del tronco encefálico implicados en la regulación del apetito, reduciendo la ingesta calórica y promoviendo pérdida de peso. Esta base fisiológica permitió el desarrollo de agonistas del receptor GLP-1, inicialmente indicados para diabetes mellitus tipo 2, pero posteriormente estudiados y aprobados como fármacos antiobesidad debido a su notable efecto sobre el peso corporal.(9,11,12)

Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que fármacos como liraglutida y semaglutida inducen una reducción ponderal clínicamente significativa, con pérdidas promedio que pueden alcanzar cifras comparables a algunas intervenciones quirúrgicas menos invasivas. Además, estos tratamientos se han asociado con mejoría de múltiples parámetros cardiometabólicos, incluyendo presión arterial, perfil lipídico, resistencia a insulina y marcadores inflamatorios. (13–21)

De forma particularmente relevante, la evidencia reciente ha sugerido que estos agentes podrían impactar desenlaces clínicos duros. Estudios de desenlaces

cardiovasculares han reportado reducción de eventos cardiovasculares mayores en poblaciones con obesidad, incluso en ausencia de diabetes, lo que refuerza la hipótesis de que la farmacoterapia antiobesidad puede modificar el pronóstico cardiovascular más allá del control glucémico. (22,23)

Agonistas duales GLP-1/GIP y mayor potencia terapéutica

En paralelo al desarrollo de agonistas GLP-1, surgieron estrategias terapéuticas basadas en la coestimulación de múltiples receptores incretínicos. El polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) es otra hormona incretínica cuya función fisiológica ha sido ampliamente estudiada, principalmente por su efecto sobre la secreción de insulina. Sin embargo, investigaciones más recientes han identificado que su activación farmacológica sostenida puede ejercer efectos adicionales sobre metabolismo energético, tejido adiposo y regulación central del apetito.(24,25)

Los agonistas duales GLP-1/GIP representan una nueva generación terapéutica diseñada para aprovechar la acción combinada de ambos receptores. Tirzepatida es el principal representante de esta clase y ha mostrado en ensayos clínicos una eficacia superior para reducción ponderal, alcanzando disminuciones de peso que superan el 20% en algunos escenarios. (26–30)

La magnitud de estos efectos terapéuticos plantea un cambio importante en el manejo médico de la obesidad. No obstante, también introduce interrogantes clínicos relevantes respecto a su seguridad, particularmente porque el tratamiento de obesidad suele requerir esquemas prolongados y dosis elevadas, especialmente en población sin diabetes. (31)

Preocupaciones emergentes de seguridad y eventos adversos graves

El uso extensivo y acelerado de los agonistas incretínicos —frecuentemente más allá de los entornos estrictamente controlados de los ensayos clínicos— ha ido acompañado de un aumento en los reportes de eventos adversos, algunos de ellos clasificados como graves según las definiciones del International Council for Harmonisation (ICH) y la Organización Mundial de la Salud.(32–34)

Los efectos gastrointestinales son los más comúnmente reportados y, en general, considerados leves a moderados. No obstante, evidencia reciente procedente de estudios observacionales y bases de datos de farmacovigilancia ha señalado un posible incremento en eventos gastrointestinales graves, como gastroparesia persistente, íleo u obstrucción intestinal. Un estudio publicado en JAMA en 2023 reportó un riesgo significativamente mayor de gastroparesia en usuarios de agonistas GLP-1 en comparación con otros fármacos antiobesidad, lo que ha generado preocupación clínica y ha motivado recomendaciones específicas en el contexto perioperatorio debido al riesgo de aspiración pulmonar.(35)

La seguridad pancreática y biliar continúa siendo un área de debate. Aunque los metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en población diabética suelen mostrar neutralidad respecto al riesgo de pancreatitis aguda, algunos estudios observacionales sugieren una asociación positiva.(36–38) Asimismo, los eventos biliares, particularmente la colelitiasis, se reportan de manera consistente, probablemente como consecuencia de la rápida pérdida de peso y la disminución de la contractilidad vesicular inducida por estos agentes.(33,39–44)

Las preocupaciones oncológicas, especialmente en relación con el carcinoma medular de tiroides, derivan principalmente de estudios preclínicos en roedores. Si

bien los estudios epidemiológicos en humanos no han confirmado de manera concluyente esta asociación, la rareza del evento y la necesidad de seguimientos prolongados justifican una evaluación sistemática cuidadosa, particularmente en población expuesta a largo plazo.(45–48)

Finalmente, señales emergentes relacionadas con eventos psiquiátricos, como ideación suicida, y con complicaciones oftalmológicas, como el empeoramiento de la retinopatía, han sido objeto de evaluación por agencias regulatorias internacionales. Aunque hasta el momento no se ha establecido un vínculo causal definitivo, la persistencia de estas señales subraya la necesidad de una vigilancia continua y de análisis específicos en subpoblaciones.(49–52)

Justificación del estudio y brecha de conocimiento

A pesar de la extensa y creciente evidencia disponible sobre eficacia de agonistas incretínicos en pérdida ponderal, el conocimiento sobre su seguridad en población con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 continúa siendo incompleto. Muchos ensayos clínicos fueron diseñados para evaluar desenlaces metabólicos o cardiovasculares, y los eventos adversos graves suelen reportarse como desenlaces secundarios, lo que limita su análisis detallado.

Asimismo, una proporción importante de revisiones sistemáticas previas ha incluido de manera conjunta pacientes con y sin diabetes, lo cual introduce confusión clínica debido a diferencias sustanciales en el riesgo basal de múltiples complicaciones. Este punto es especialmente relevante porque los pacientes sin diabetes suelen recibir dosis mayores con el objetivo específico de pérdida

ponderal y pueden presentar perfiles fisiopatológicos distintos.

(13,14,24,32,36,45,50,53,54)

En este contexto, resulta necesario un análisis enfocado exclusivamente en población con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2, que permita cuantificar el riesgo de eventos adversos graves asociados con agonistas del receptor GLP-1 y agonistas duales GLP-1/GIP, así como explorar si existen diferencias relevantes entre ambas clases terapéuticas.

Por lo anterior, se realizó la presente revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de evaluar de manera rigurosa la seguridad global de estas terapias incretínicas en adultos con obesidad o sobrepeso con comorbilidades, sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo.

Capítulo III

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el riesgo de eventos adversos graves asociados al uso de agonistas del receptor GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1 en adultos con obesidad o sobrepeso con comorbilidades, sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, en comparación con placebo u otras terapias no incretínicas?

Capítulo IV

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar mediante revisión sistemática y metaanálisis el riesgo de eventos adversos graves asociados al uso de agonistas incretínicos (agonistas del receptor GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1) en adultos con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2.

4.2 Objetivos específicos

1. Identificar ensayos clínicos aleatorizados en adultos con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con agonistas del receptor GLP-1 o agonistas duales GIP/GLP-1.
2. Determinar el riesgo relativo global de eventos adversos graves asociado al uso de agonistas incretínicos comparado con placebo.
3. Comparar el riesgo de eventos adversos graves entre agonistas GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1 mediante análisis por subgrupos.
4. Evaluar el riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con agonistas incretínicos.
5. Evaluar el riesgo de desenlaces específicos de seguridad: pancreatitis aguda, neoplasias, colecistitis y colelitiasis.
6. Explorar la relación entre duración del tratamiento y el riesgo de eventos adversos graves mediante metarregresión.
7. Evaluar el riesgo de sesgo metodológico de los estudios incluidos mediante la herramienta Cochrane RoB-2.

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio y registro del protocolo

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis para recopilar evidencia relevante sobre la seguridad del uso de terapias incretinas para el manejo de la obesidad. La planificación metodológica y el reporte del estudio se realizaron de acuerdo con la declaración PRISMA 2020 (Elementos Preferidos para Informes de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis), que delineó recomendaciones específicas sobre la evaluación de eventos adversos.

Para mantener la transparencia y la replicabilidad, el protocolo se desarrolló antes del inicio de la selección del estudio y se registró en la plataforma internacional PROSPERO. Este registro se inició para minimizar el riesgo de sesgo debido a informes selectivos y para hacer públicos los métodos diseñados antes del análisis.

5.2 Pregunta de investigación y marco PICO

La pregunta de investigación fue estructurada con base en el esquema PICO, con los siguientes componentes:

Población: adultos de 18 a 75 años con obesidad definida por IMC ≥ 30 kg/m², o con sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²) acompañado de comorbilidades asociadas, sin diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.

Intervención: administración de agonistas del receptor GLP-1 (como liraglutida o semaglutida) o agonistas duales GLP-1/GIP (como tirzepatida), a cualquier dosis aprobada para tratamiento de obesidad o reducción de peso.

Comparador: placebo u otras terapias farmacológicas no incretínicas utilizadas para control ponderal.

Desenlaces: incidencia de eventos adversos graves, incluyendo pancreatitis aguda, gastroparesia persistente, enfermedad biliar, neoplasias pancreáticas o tiroideas, eventos psiquiátricos como ideación suicida o suicidio, y desenlaces oftalmológicos como retinopatía.

5.3 Criterios de elegibilidad

5.3.1 Criterios de inclusión

Se consideraron elegibles aquellos estudios que cumplieran con los siguientes criterios:

Tipo de estudio:

- ensayos clínicos aleatorizados,
- cohortes prospectivas con tamaño muestral relevante,
- estudios basados en farmacovigilancia o análisis de bases de datos poblacionales, especialmente útiles para detectar eventos poco frecuentes.

Población: participantes adultos (18 a 75 años) con obesidad o sobrepeso con comorbilidades, sin diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2.

Intervención: tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 o con agonistas duales GLP-1/GIP indicados para reducción de peso corporal.

Comparador: placebo o fármacos no incretínicos utilizados en el manejo de obesidad.

Desenlaces: reporte explícito de al menos un evento adverso grave relevante para los objetivos del estudio.

Seguimiento mínimo: 24 semanas o más.

Idioma: publicaciones disponibles en inglés o español.

5.3.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios con las siguientes características:

- aquellos realizados exclusivamente en población con diabetes mellitus tipo 2;
- estudios en pacientes pediátricos o mujeres embarazadas;
- publicaciones que no permitieran extracción adecuada de datos para los desenlaces de interés;
- estudios considerados con riesgo metodológico crítico;
- publicaciones duplicadas o reportes secundarios que no aportaran información adicional.

5.4 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

- Con el apoyo de un bibliotecario de revisiones sistemáticas, la búsqueda bibliográfica fue adecuadamente diseñada. Las principales bases de datos biomédicas fueron referidas desde el principio hasta la fecha más reciente disponible, incluyendo:
- PubMed/MEDLINE

- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Scopus
- Web of Science

Adicionalmente, se exploró literatura gris y registros de ensayos clínicos, principalmente mediante:

- ClinicalTrials.gov
- informes regulatorios
- resúmenes de congresos científicos
- revisión manual de listas bibliográficas de estudios relevantes

La estrategia de búsqueda incorporó términos MeSH y palabras clave combinadas, entre ellas: *GLP-1 receptor agonists, dual GIP/GLP-1 agonists, obesity, liraglutide, semaglutide, tirzepatide, adverse events, pancreatitis, gastroparesis, thyroid cancer, pancreatic cancer, suicidal ideation y retinopathy.*

Para permitir la identificación óptima de datos pertinentes, no se impusieron restricciones de año de publicación.

5.5 Proceso de selección de estudios

Los registros obtenidos fueron exportados inicialmente a EndNote X8 para depuración de duplicados. Posteriormente, se importaron a la plataforma DistillerSR para llevar a cabo el proceso de cribado y selección.

La selección se efectuó en dos etapas:

1. evaluación inicial mediante títulos y resúmenes,
2. análisis de elegibilidad a texto completo.

La evaluación en ambas fases fue realizada de manera independiente y duplicada por cuatro revisores. Las diferencias fueron identificadas y rectificadas por consenso y con la ayuda de un tercer evaluador calificado según fuera apropiado. Se realizó una prueba piloto en una muestra aleatoria de estudios antes de comenzar cada etapa para estandarizar los criterios de selección. Cerrar esta brecha con la muestra final permitió a los investigadores comparar puntos de opinión experta entre los revisores de manera independiente, reduciendo así la calidad del análisis. El coeficiente kappa de Cohen (κ), del cual 0.70 (aceptable) fue considerado un acuerdo entre los revisores.

El proceso de selección fue capturado en un diagrama de flujo PRISMA.

5.6 Extracción de datos

La extracción de información se realizó utilizando un formato estandarizado previamente probado. Este procedimiento se efectuó por duplicado e independientemente, con el fin de disminuir errores y asegurar consistencia.

Se recolectaron las siguientes variables:

- características generales del estudio (tipo de diseño, año, país y financiamiento),
- datos basales de la población (edad, sexo, IMC y comorbilidades),
- detalles de la intervención (fármaco, dosis y duración),
- tipo de comparador,
- frecuencia de eventos adversos graves reportados,
- duración total del seguimiento,
- evaluación del riesgo de sesgo,

- principales resultados reportados por los autores.

5.7 Definición y clasificación de eventos adversos graves

Los eventos adversos graves fueron caracterizados utilizando el Consejo Internacional para la Armonización (ICH) y los estándares de salud global utilizados por la Organización Mundial de la Salud. Los eventos graves se definieron como aquellos que causaron la muerte, pusieron en peligro la vida, requirieron hospitalización, prolongaron una hospitalización existente o causaron una discapacidad mayor. Para el análisis, las definiciones específicas aplicadas a cada estudio incluido se trataron con igual énfasis para asegurar la consistencia con los informes originales.

5.8 Evaluación del riesgo de sesgo y certeza de la evidencia

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo fueron evaluados según el diseño de los estudios incluidos.

En el caso de ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias Tool 2.0 (RoB-2). Para estudios observacionales se aplicó la escala Newcastle–Ottawa.

5.9 Análisis estadístico

Cuando fue posible realizar síntesis cuantitativa, se desarrolló un metaanálisis utilizando el software R (versión 4.x) a través de RStudio. Se presentaron los paquetes meta, metafor y tidyverse para que los resultados estadísticos sean reproducibles.

Para todos los resultados, se calcularon las razones de riesgo (RR) basadas en los intervalos de confianza del 95%. Dada la heterogeneidad clínica esperada involucrada en el tratamiento entre los estudios, debido a diferencias de dosis, duración del seguimiento y tipo de intervención, se empleó una prueba de efectos aleatorios.

La varianza entre estudios (τ^2) se estimó utilizando el método de Sidik–Jonkman. El efecto general se estimó mediante el método de Mantel–Haenszel. Con el fin de lograr intervalos de confianza más conservadores, especialmente en un caso donde solo había disponibles unos pocos estudios, se realizó el ajuste de Hartung–Knapp. Para los resultados en los que ninguno de los eventos ocurrió en uno de los grupos, se introdujo una corrección de continuidad de 0.5.

La heterogeneidad estadística se examinó mediante la estadística I^2 y la prueba Q de Cochran y se consideró significativa una $p < 0.10$. Se realizaron análisis de subgrupos basados en el tipo de agonista (agonistas GLP-1 vs agonistas duales GLP-1/GIP) junto con una metarregresión exploratoria utilizando la duración del tratamiento como covariable para determinar posibles tendencias de tiempo de exposición.

5.10 Consideraciones éticas

El estudio no requirió la aprobación de un comité de ética porque se basó únicamente en información previamente reportada y no involucró intervención humana directa ni el manejo de datos personales. Se mantuvieron los principios de honestidad e integridad científica, transparencia y la adecuada citación de las fuentes consultadas.

CAPÍTULO VI. RESULTADOS

4.1 Selección de estudios

La búsqueda sistemática arrojó 9,417 registros de bases de datos electrónicas, incluyendo Scopus (n = 4,349), Web of Science (n = 1,581), MEDLINE (n = 694), Embase (n = 2,714) y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) (n = 79). Del total de la base de datos revisada, se excluyeron 4,842 registros duplicados antes de proceder con la selección. Se examinaron un total de 4,575 títulos y resúmenes, de los cuales 3,795 registros no cumplían con los criterios de elegibilidad. De un total de 780 artículos en texto completo, 295 no pudieron ser recuperados. Finalmente, se evaluaron 485 estudios en texto completo para alcanzar la elegibilidad final. Durante esta fase, se excluyeron 474 estudios, principalmente por diseño no elegible (n = 204), población irrelevante (n = 107), falta de información adecuada o texto completo no disponible (n = 98), resultados irrelevantes (n = 34) e intervención irrelevante (n = 31). Como resultado, se incluyeron 11 estudios en la síntesis cualitativa y cuantitativa (meta-análisis), de modo que representaron una población total de 12,494 participantes. El proceso completo de selección se resume en un diagrama PRISMA (Figura 1).

4.2 Características generales de los estudios incluidos

Los 11 estudios incluidos se limitaron a ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo, diseñados para evaluar si los agonistas de incretinas son efectivos y seguros para su uso en adultos con sobrepeso u

obesidad que tienen comorbilidades relacionadas con la obesidad sin un diagnóstico previo de diabetes.

Los estudios fueron publicados entre 2015 y 2023 y correspondieron a los principales programas de desarrollo clínico para farmacoterapia incretínica en obesidad, incluyendo los ensayos SCALE, STEP, SURMOUNT y OASIS, los cuales representan la mayor parte de la evidencia experimental disponible para esta indicación.

En conjunto, el seguimiento varió entre 55 y 111 semanas, con la mayoría de los estudios reportando duración aproximada entre 68 y 88 semanas, permitiendo evaluar eventos adversos graves dentro de un horizonte temporal clínicamente relevante a mediano plazo.

En cuanto a las intervenciones farmacológicas evaluadas, se incluyeron:

- **Agonistas del receptor GLP-1:** liraglutida (3.0 mg), semaglutida subcutánea (hasta 2.4 mg) y semaglutida oral (50 mg).
- **Agonistas duales GIP/GLP-1:** tirzepatida en diferentes dosis terapéuticas (5 mg, 10 mg y 15 mg).

Todos los estudios utilizaron placebo como comparador y combinaron la intervención farmacológica con recomendaciones estandarizadas de modificación del estilo de vida (dieta hipocalórica y aumento de actividad física).

Las características específicas de cada estudio, población incluida, duración del seguimiento, tamaño muestral, intervención evaluada y proporción de eventos adversos graves reportados se presentan en la Tabla 1.

4.3 Características basales de la población incluida

La población incluida estuvo compuesta por adultos de mediana edad, con edad promedio aproximada entre 44 y 50 años, con predominio de mujeres, patrón consistente con lo observado en ensayos clínicos de obesidad.

El índice de masa corporal (IMC) basal promedio osciló entre 30.3 y 40.1 kg/m², reflejando una población con obesidad establecida y, en algunos ensayos, obesidad severa. El peso corporal basal promedio varió aproximadamente entre 84.6 y 114.5 kg, dependiendo del ensayo y del agente evaluado.

Las características basales fueron comparables entre los grupos de intervención y placebo dentro de cada estudio individual, sugiriendo adecuada aleatorización y balance inicial de covariables clínicamente relevantes.

4.4 Eventos adversos graves reportados en los estudios incluidos

Todos los ensayos incluidos reportaron la ocurrencia de eventos adversos graves (EAG) durante el periodo de seguimiento. La proporción de participantes que experimentaron al menos un EAG varió entre 3% y 13%, dependiendo del fármaco, dosis evaluada y duración del tratamiento.

De manera general, los estudios que evaluaron agonistas duales GIP/GLP-1 (tirzepatida) reportaron frecuencias de EAG similares a placebo, con ligera variabilidad entre dosis. Por su parte, los ensayos con agonistas GLP-1 mostraron mayor variabilidad en tasas absolutas, particularmente en aquellos con mayor duración o mayor tamaño muestral.

Es importante destacar que la mayoría de los EAG reportados correspondieron a eventos heterogéneos, no necesariamente vinculados directamente a los

desenlaces específicos de interés primario (pancreatitis, neoplasias o enfermedad biliar), lo que refuerza la necesidad de un análisis cuantitativo agregado para detectar señales de riesgo poco frecuentes.

4.5 Evaluación del riesgo de sesgo (RoB-2)

La calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos fue evaluada mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias Tool 2.0 (RoB-2).

En términos generales, la mayoría de los estudios presentaron bajo riesgo global de sesgo en todos los dominios evaluados. Los ensayos demostraron adecuada generación de la secuencia aleatoria, apropiada ocultación de la asignación, así como balance basal entre grupos. Asimismo, se identificó bajo riesgo de sesgo relacionado con desviaciones de la intervención asignada, manejo adecuado de datos faltantes, medición objetiva de desenlaces y ausencia de sesgo significativo en la selección de resultados reportados.

Un único estudio presentó algunas preocupaciones en uno de los dominios evaluados, sin comprometer la interpretación global de la evidencia. En conjunto, los hallazgos respaldan una adecuada calidad metodológica para la realización del metaanálisis. Los resultados del análisis RoB-2 se presentan en la Figura 2.

4.6 Consideraciones generales del análisis estadístico

Dada la heterogeneidad clínica anticipada entre los ensayos, relacionada con diferencias en tipo de agonista incretínico, dosis, duración de seguimiento y características basales de la población, el metaanálisis se realizó utilizando un modelo de efectos aleatorios.

La varianza entre estudios (τ^2) se estimó mediante el método de Sidik–Jonkman, y los estimadores combinados se calcularon utilizando el método de Mantel–Haenszel. Para obtener intervalos de confianza más conservadores y robustos se aplicó el ajuste de Hartung–Knapp.

En aquellos desenlaces donde existieron estudios con eventos cero en alguno de los brazos, se utilizó una corrección de continuidad de 0.5. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante el estadístico I^2 y la prueba Q de Cochran, considerándose significativa una $p < 0.10$.

4.7 Resultados del metaanálisis

4.7.1 Eventos adversos graves totales

El metaanálisis global de eventos adversos graves incluyó un total de 8,192 participantes en el grupo experimental y 4,199 participantes en el grupo control. El análisis no mostró un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de eventos adversos graves asociado al uso de agonistas incretínicos en comparación con placebo.

El efecto combinado estimado fue un $RR = 1.14$ (IC 95%: 0.94–1.39; $p = 0.158$).

La heterogeneidad fue baja ($I^2 = 6.7\%$), sugiriendo consistencia entre los ensayos incluidos. El intervalo de predicción fue amplio (0.64–2.05), lo que sugiere variabilidad potencial en el efecto entre estudios individuales, aunque sin evidencia de heterogeneidad clínicamente relevante.

Estos resultados indican que, dentro del horizonte temporal evaluado, el uso de agonistas incretínicos en obesidad sin diabetes no se asocia con incremento global significativo de eventos adversos graves (Figura 3).

4.7.2 Análisis por subgrupos según tipo de agonista incretínico

Se realizó un análisis por subgrupos con el objetivo de evaluar si existían diferencias relevantes en seguridad global entre agonistas del receptor GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1.

En el subgrupo de agonistas duales GIP/GLP-1, no se observó incremento del riesgo de EAG comparado con placebo (RR = 0.96; IC 95%: 0.66–1.41; $p = 0.70$), con heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$).

De manera similar, el subgrupo correspondiente a agonistas del receptor GLP-1 tampoco mostró incremento estadísticamente significativo del riesgo de EAG (RR = 1.19; IC 95%: 0.89–1.60; $p = 0.34$), con heterogeneidad baja ($I^2 = 11.6\%$).

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos (p para diferencias entre subgrupos = 0.146), sugiriendo que el perfil de seguridad global podría representar un efecto consistente a nivel de clase terapéutica dentro del rango de exposición evaluado (Figura 4).

4.7.3 Metarregresión según duración del tratamiento

Se realizó metarregresión exploratoria utilizando la duración del seguimiento como covariable para evaluar si existía una relación entre tiempo de exposición y riesgo de eventos adversos graves.

Los resultados no evidenciaron asociación significativa entre la duración del tratamiento y el riesgo de eventos adversos graves, sugiriendo ausencia de acumulación progresiva de toxicidad grave con el uso prolongado dentro del intervalo temporal evaluado en los ensayos incluidos (Figura 5).

4.7.4 Mortalidad por cualquier causa

La mortalidad por cualquier causa fue evaluada en los ensayos que reportaron este desenlace durante el seguimiento. El análisis mostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en el grupo tratado con agonistas incretínicos en comparación con placebo.

El riesgo relativo combinado fue $RR = 0.46$ (IC 95%: 0.24–0.89; $p = 0.029$), sin heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 0\%$). No obstante, el intervalo de predicción fue amplio (0.10–2.16), lo que refleja incertidumbre respecto a la magnitud del efecto en escenarios individuales, probablemente relacionado con el bajo número absoluto de eventos.

Estos hallazgos sugieren un posible beneficio asociado al tratamiento incretínico sobre la mortalidad global en población con obesidad sin diabetes, aunque requieren interpretación cautelosa debido a la baja frecuencia de eventos (Figura 6).

4.7.5 Pancreatitis aguda

Cinco ensayos clínicos reportaron eventos de pancreatitis aguda durante el seguimiento. El metaanálisis no mostró incremento estadísticamente significativo del riesgo asociado al uso de agonistas incretínicos comparado con placebo.

El RR combinado fue de 1.35 (IC 95%: 0.46–3.96; $p = 0.48$), con heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$). Sin embargo, la estimación fue imprecisa debido al número reducido de eventos, lo que generó intervalos de confianza amplios y limita la capacidad para descartar incrementos modestos de riesgo.

En conjunto, los resultados no respaldan un aumento claro del riesgo de pancreatitis aguda dentro del periodo evaluado, aunque la baja incidencia absoluta limita la precisión del estimador (Figura 7).

4.7.6 Neoplasias

El desenlace de neoplasias incluyó todos los eventos malignos reportados durante el periodo de seguimiento. El análisis combinado no mostró asociación entre el uso de agonistas incretínicos y un incremento en el riesgo de cáncer.

El RR fue de 1.01 (IC 95%: 0.75–1.34; $p = 0.96$), con heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$). Los resultados fueron consistentes entre ensayos, sin evidencia de variabilidad significativa.

Estos hallazgos sugieren ausencia de señal oncogénica detectable en el horizonte temporal evaluado, aunque la evaluación de eventos de latencia prolongada continúa siendo una limitación inherente en ensayos clínicos de duración limitada (Figura 8).

4.7.7 Colecistitis

El metaanálisis del desenlace colecistitis no identificó un aumento estadísticamente significativo del riesgo en el grupo tratado con agonistas incretínicos comparado con placebo.

El RR combinado fue de 1.55 (IC 95%: 0.26–9.28; $p = 0.55$). Se observó heterogeneidad baja a moderada ($I^2 = 23.3\%$), y la estimación fue altamente imprecisa debido al número reducido de eventos, reflejándose en un intervalo de confianza amplio.

En consecuencia, no fue posible establecer conclusiones firmes respecto al riesgo de colecistitis, aunque la dirección del efecto sugiere un posible incremento numérico no concluyente (Figura 9).

4.7.8 Colelitiasis

En contraste con otros desenlaces, el análisis de colelitiasis mostró un incremento estadísticamente significativo del riesgo asociado al uso de agonistas incretínicos. El RR combinado fue de 1.95 (IC 95%: 1.33–2.86; $p = 0.0039$), con heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$). El intervalo de predicción (0.72–5.27) sugiere que, aunque el efecto es consistente en dirección, la magnitud del riesgo podría variar entre poblaciones o contextos clínicos.

Estos hallazgos indican una asociación clara entre terapia incretínica y mayor riesgo de colelitiasis en pacientes con obesidad sin diabetes, representando la señal de seguridad más consistente identificada en este metaanálisis (Figura 10).

4.8 Desenlaces no incluidos en el metaanálisis cuantitativo

Aunque fueron considerados desenlaces de interés en el protocolo, no fue posible realizar metaanálisis cuantitativo para retinopatía, gastroparesia persistente, carcinoma medular de tiroides y suicidio/ideación suicida.

La principal razón fue la ausencia de reporte sistemático y homogéneo entre ensayos clínicos, así como la extrema baja frecuencia de eventos, lo que impidió obtener estimaciones estables y clínicamente interpretables. En particular, los eventos psiquiátricos fueron extremadamente escasos (comparaciones numéricas de 1 vs 0 eventos), generando intervalos de confianza excesivamente amplios.

Por lo tanto, estos desenlaces se consideraron únicamente en síntesis narrativa y se reconocen como áreas prioritarias para evaluación en estudios de vida real y seguimientos a largo plazo (Figura 11).

4.9 Síntesis general de hallazgos

En conjunto, los resultados del presente metaanálisis muestran que, en población adulta con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2, el uso de agonistas incretínicos no se asocia con un incremento significativo del riesgo global de eventos adversos graves. El análisis por subgrupos no evidenció diferencias relevantes entre agonistas GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1, y la metarregresión no sugirió acumulación progresiva de toxicidad grave relacionada con la duración del tratamiento dentro del horizonte temporal evaluado.

Los desenlaces pancreatitis aguda y neoplasias no mostraron incremento significativo de riesgo, aunque la baja incidencia limita precisión. En contraste, el riesgo de colelitiasis mostró un incremento consistente y estadísticamente significativo, representando el principal hallazgo de seguridad relevante.

CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN

5.1 Hallazgos principales

En el presente metaanálisis se evaluó el perfil de seguridad de agonistas incretínicos utilizados para el tratamiento de obesidad en adultos sin diabetes mellitus tipo 2, con énfasis en la ocurrencia de eventos adversos graves (EAG) y desenlaces específicos de relevancia clínica. El hallazgo principal fue que el uso

de agonistas incretínicos no se asoció con un incremento estadísticamente significativo en el riesgo global de EAG en comparación con placebo (RR 1.14; IC 95%: 0.94–1.39), con heterogeneidad baja. Este resultado sugiere que, en el horizonte temporal evaluado en ensayos clínicos aleatorizados, estos fármacos presentan un perfil de seguridad global comparable al placebo.

El análisis por subgrupos mostró que tanto los agonistas del receptor GLP-1 como los agonistas duales GIP/GLP-1 tuvieron riesgos similares de EAG, sin diferencias estadísticamente significativas entre clases terapéuticas. Además, la metarregresión no evidenció relación entre duración del tratamiento y mayor riesgo de EAG, lo que sugiere ausencia de acumulación progresiva de toxicidad grave dentro del rango de exposición disponible (55 a 111 semanas). Estos hallazgos son relevantes debido al incremento sostenido en el uso de terapias incretínicas en obesidad y al creciente interés por esquemas de tratamiento de larga duración.

5.2 Interpretación clínica del desenlace primario: eventos adversos graves totales

El desenlace primario de esta revisión fue el riesgo global de EAG, considerado como un indicador integrador de seguridad clínica. La ausencia de incremento estadísticamente significativo en este desenlace sugiere que, en términos generales, los agonistas incretínicos no incrementan el riesgo de complicaciones graves en comparación con placebo, aun cuando su uso se asocia frecuentemente con eventos gastrointestinales leves a moderados.

Desde una perspectiva clínica, esto respalda la implementación de estos fármacos en pacientes con obesidad, particularmente cuando existe alto riesgo

cardiometabólico o presencia de comorbilidades asociadas, donde la reducción ponderal sostenida puede traducirse en mejoría metabólica relevante. Sin embargo, el intervalo de predicción amplio observado en el análisis global sugiere que la magnitud del efecto puede variar entre contextos clínicos específicos, por lo que el monitoreo individualizado continúa siendo necesario.

5.3 Comparación entre agonistas GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1

El análisis por subgrupos no mostró diferencias significativas entre agonistas del receptor GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1 en cuanto al riesgo global de EAG. Este hallazgo es clínicamente relevante debido a que los agonistas duales han demostrado pérdidas ponderales superiores, lo que podría generar preocupación teórica sobre mayor riesgo de eventos adversos graves.

La ausencia de diferencias sugiere que el incremento de eficacia terapéutica observado con agonistas duales no se acompaña de un aumento proporcional del riesgo de EAG dentro del periodo evaluado. No obstante, debe considerarse que los ensayos incluidos se realizaron bajo condiciones controladas, con titulación gradual y criterios de exclusión estrictos, lo cual puede subestimar riesgos en poblaciones de vida real con mayor fragilidad o comorbilidad.

5.4 Mortalidad por cualquier causa: interpretación y cautela

Uno de los hallazgos más relevantes fue la reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa en los grupos tratados con agonistas incretínicos (RR 0.46; IC 95%: 0.24–0.89). Aunque este resultado podría sugerir un beneficio clínico adicional, su interpretación debe realizarse con cautela.

En primer lugar, la mortalidad no constituye desenlace primario en los ensayos incluidos, y el número absoluto de eventos fue bajo. Esto se refleja en el intervalo de predicción amplio, que indica alta incertidumbre sobre la magnitud del efecto en contextos individuales. En segundo lugar, es posible que este hallazgo se encuentre influenciado por el efecto cardiometabólico global de la pérdida ponderal, mejoría de presión arterial, inflamación sistémica y perfil lipídico. Aun así, este resultado es consistente con la evidencia cardiovascular acumulada en población diabética y en población con obesidad sin diabetes. Ensayos cardiovasculares como LEADER, SUSTAIN-6, REWIND y SELECT han demostrado que agonistas GLP-1 pueden reducir eventos cardiovasculares mayores y, en algunos casos, mortalidad, reforzando la plausibilidad biológica de un efecto protector. En particular, el ensayo SELECT ha fortalecido la evidencia de beneficio cardiovascular en población con obesidad sin diabetes, lo cual apoya el concepto de que estos fármacos pueden modificar desenlaces duros más allá del control glucémico. (22,23,55,56)

Sin embargo, el presente metaanálisis no permite establecer causalidad definitiva en mortalidad, por lo que se requiere mayor evidencia con seguimiento prolongado y con mortalidad como desenlace formalmente evaluado.

5.5 Pancreatitis aguda: ausencia de señal significativa pero limitada precisión

La pancreatitis aguda ha sido una de las principales preocupaciones históricas respecto a terapias incretínicas. En el presente metaanálisis, no se observó un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de pancreatitis (RR 1.35; IC

95%: 0.46–3.96), con heterogeneidad nula. Sin embargo, los intervalos de confianza amplios reflejan imprecisión atribuible al bajo número absoluto de eventos.

Estos hallazgos sugieren que, dentro del periodo evaluado, no existe evidencia suficiente para confirmar un aumento claro del riesgo de pancreatitis en pacientes con obesidad sin diabetes. No obstante, no es posible descartar completamente incrementos modestos de riesgo debido a la rareza del desenlace. Por ello, en la práctica clínica se recomienda mantener vigilancia en pacientes con antecedentes pancreáticos o factores predisponentes.

5.6 Neoplasias: hallazgos tranquilizadores en el corto y mediano plazo

Las preocupaciones oncológicas asociadas a agonistas incretínicos, particularmente sobre carcinoma medular de tiroides, han sido motivo de vigilancia desde hallazgos preclínicos en roedores. En este metaanálisis, no se observó asociación entre agonistas incretínicos y aumento en el riesgo global de neoplasias (RR 1.01; IC 95%: 0.75–1.34), con heterogeneidad nula.

Este resultado sugiere ausencia de señal oncogénica detectable en el seguimiento disponible. Sin embargo, se reconoce como limitación que los ensayos incluidos no fueron diseñados para evaluar desenlaces oncológicos como desenlace primario, y que la latencia prolongada del desarrollo de cáncer puede requerir periodos de seguimiento mayores para establecer conclusiones definitivas. Por ello, la vigilancia a largo plazo y estudios observacionales de vida real continúan siendo indispensables.

5.7 Enfermedad biliar: incremento consistente en colelitiasis

El hallazgo más consistente y clínicamente relevante del presente metaanálisis fue el incremento significativo en el riesgo de colelitiasis (RR 1.95; IC 95%: 1.33–2.86). Este resultado fue homogéneo entre ensayos ($I^2 = 0\%$), lo que sugiere una señal de riesgo robusta.

La asociación entre pérdida de peso rápida y formación de cálculos biliares está ampliamente descrita, particularmente en escenarios de cirugía bariátrica y dietas hipocalóricas intensivas. (40,41,43) En el contexto de agonistas incretínicos, la rápida reducción ponderal inducida por disminución de ingesta calórica y alteraciones en el metabolismo lipídico puede favorecer sobresaturación de colesterol en la bilis. Además, se ha propuesto que estos fármacos pueden disminuir la motilidad vesicular, contribuyendo a estasis biliar y mayor riesgo de litiasis.(41)

En contraste, el desenlace colecistitis no alcanzó significación estadística; sin embargo, la amplitud del intervalo de confianza sugiere falta de poder estadístico debido al número reducido de eventos. Por ello, aunque no se confirma aumento de riesgo de colecistitis, la presencia de incremento en litiasis obliga a vigilancia clínica dirigida, especialmente en pacientes con antecedentes biliares o pérdida ponderal acelerada.

5.8 Desenlaces psiquiátricos y oftalmológicos: insuficiencia de evidencia en ensayos clínicos

Los desenlaces psiquiátricos, particularmente ideación suicida y suicidio, así como desenlaces oftalmológicos como retinopatía, representan áreas de interés clínico

creciente y han sido motivo de evaluación por agencias regulatorias internacionales. En el presente estudio no fue posible realizar metaanálisis cuantitativo para estos desenlaces debido a que los ensayos clínicos incluidos no los reportaron de forma sistemática o aislada, y debido a la baja frecuencia absoluta de eventos.

En algunos casos se identificaron comparaciones de 1 evento versus 0 eventos, lo cual genera estimaciones inestables con intervalos de confianza excesivamente amplios, imposibilitando conclusiones confiables. Estos hallazgos resaltan la necesidad de incluir mediciones estandarizadas de salud mental y desenlaces oftalmológicos en ensayos futuros, así como de fortalecer la farmacovigilancia postcomercialización.

5.9 Fortalezas del estudio

El presente metaanálisis presenta múltiples fortalezas metodológicas. En primer lugar, se enfocó específicamente en población con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2, lo cual reduce confusión clínica asociada a comorbilidades propias de diabetes, como retinopatía, neuropatía y riesgo basal elevado de enfermedad pancreática. Esto permite una evaluación más precisa del perfil de seguridad en la indicación primaria de pérdida ponderal.

En segundo lugar, se incluyeron exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados con calidad metodológica alta, evaluada mediante RoB-2, lo cual fortalece la validez interna. Además, se aplicaron métodos estadísticos robustos, incluyendo modelo de efectos aleatorios con estimación Sidik–Jonkman y ajuste Hartung–

Knapp, particularmente apropiados para escenarios con número limitado de estudios y eventos raros.

Finalmente, se incluyó evidencia correspondiente a los principales programas clínicos de agonistas incretínicos en obesidad (STEP, SCALE, SURMOUNT y OASIS), lo cual incrementa la representatividad de la evidencia disponible.

5.10 Limitaciones

A pesar de las fortalezas, existen limitaciones relevantes. En primer lugar, varios desenlaces de interés (pancreatitis, cáncer, mortalidad, colecistitis) ocurrieron con frecuencia baja, generando intervalos de confianza amplios y limitando la precisión de los estimadores. Esto dificulta descartar incrementos pequeños o moderados de riesgo.

En segundo lugar, el seguimiento de los ensayos incluidos fue predominantemente a corto y mediano plazo (55 a 111 semanas), lo cual podría ser insuficiente para detectar eventos de latencia prolongada, especialmente neoplasias.

En tercer lugar, la inclusión exclusiva de ensayos clínicos aleatorizados, aunque metodológicamente sólida, limita la generalización a población de vida real, donde existen pacientes con mayor edad, comorbilidades múltiples, uso concomitante de medicamentos y menor adherencia. Por ello, los resultados deben complementarse con evidencia observacional y farmacovigilancia.

Finalmente, algunos desenlaces relevantes como ideación suicida, gastroparesia persistente y retinopatía no pudieron ser evaluados cuantitativamente debido a falta de reporte estandarizado, representando un vacío importante de evidencia.

5.11 Implicaciones clínicas

Los resultados de este metaanálisis respaldan que los agonistas incretínicos representan una estrategia farmacológica eficaz y, en términos generales, segura para el tratamiento de obesidad en pacientes sin diabetes tipo 2, sin incremento significativo del riesgo global de eventos adversos graves.

No obstante, el incremento consistente del riesgo de colelitiasis tiene implicaciones clínicas directas, por lo que se recomienda vigilancia clínica activa ante síntomas compatibles con enfermedad biliar, particularmente en pacientes con pérdida ponderal acelerada o antecedentes biliares.

Además, aunque los datos sobre pancreatitis, neoplasias y eventos psiquiátricos no muestran asociación concluyente, se recomienda mantener un enfoque individualizado del riesgo, incluyendo antecedentes personales y vigilancia clínica.

5.12 Recomendaciones para investigación futura

Se requieren estudios con seguimiento prolongado para evaluar desenlaces raros y de latencia prolongada, particularmente eventos oncológicos y pancreáticos.

Asimismo, se requieren estudios observacionales comparativos y bases de datos de vida real que permitan evaluar seguridad en poblaciones más heterogéneas y en condiciones clínicas menos controladas.

Adicionalmente, futuras investigaciones deberían incluir reportes sistemáticos y estandarizados de desenlaces psiquiátricos y oftalmológicos, dada la relevancia clínica y el interés regulatorio creciente en estas áreas.

CAPÍTULO VIII

1. CONCLUSIONES

En adultos con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2, el uso de agonistas incretínicos (agonistas del receptor GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1) no se asocia con un incremento estadísticamente significativo del riesgo global de eventos adversos graves en comparación con placebo. El análisis por subgrupos no evidenció diferencias relevantes en el riesgo global de eventos adversos graves entre agonistas GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1, lo cual sugiere un perfil de seguridad comparable entre ambas clases terapéuticas dentro del periodo de seguimiento evaluado. Asimismo, no se identificó evidencia de acumulación progresiva de toxicidad grave asociada a mayor duración del tratamiento.

Los desenlaces pancreatitis aguda y neoplasias no mostraron incremento significativo del riesgo, aunque la baja frecuencia absoluta de eventos limita la precisión de las estimaciones. Se observó una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa; sin embargo, este hallazgo debe interpretarse con cautela debido al bajo número absoluto de eventos y amplitud del intervalo de predicción. El principal hallazgo de seguridad relevante fue un incremento consistente y estadísticamente significativo en el riesgo de colelitiasis, lo cual justifica vigilancia clínica dirigida en pacientes bajo tratamiento incretínico.

En conclusión, los agonistas incretínicos representan una alternativa terapéutica eficaz y globalmente segura para el manejo de obesidad sin diabetes tipo 2; sin embargo, se requiere farmacovigilancia continua y estudios de seguimiento prolongado para evaluar desenlaces raros y de latencia prolongada.

CAPÍTULO IX

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Vol. 15, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2019. p. 288–98.
2. Sauer P. Obesity in Early Life: Its Causes, Prevention and Risks in Later Life. Nutrients. 2023 Jun 30;15(13):2999.
3. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, Morales-Cobos LE, García-Álvarez JC, Iturmendi-Martínez N, Rivera-Tejido M. Tasas de prevalencia de sobrepeso y obesidad y sus asociaciones con factores cardiometabólicos y renales. Estudio SIMETAP-OB. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2022 Nov;34(6):291–302.
4. Bae JP, Nelson DR, Boye KS, Mather KJ. Prevalence of complications and co-morbidities in males and females with obesity: Real-world insights from claims data analysis. Diabetes Obes Metab. 2024 Nov 11;26(11):5005–12.
5. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009 Dec 25;9(1):88.
6. Dicker D, Karpati T, Promislow S, Reges O. Implications of the European Association for the Study of Obesity's New Framework Definition of Obesity: Prevalence and Association With All-Cause Mortality. Ann Intern Med. 2025 Aug;178(8):1065–72.
7. Janić M, Janež A, El-Tanani M, Rizzo M. Obesity: Recent Advances and Future Perspectives. Biomedicines. 2025 Feb 5;13(2):368.

8. Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023 Jun 14;65:s238–47.
9. Mullard A. New hope for anti-obesity drugs. Vol. 20, *Nature reviews. Drug discovery*. NLM (Medline); 2021. p. 575.
10. Gudzone KA, Kushner RF. Medications for Obesity. *JAMA.* 2024 Aug 20;332(7):571.
11. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jul 24;15.
12. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr;27(4):740–56.
13. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care.* 2024 Nov 1;47(11):1873–88.
14. Ma H, Lin YH, Dai LZ, Lin CS, Huang Y, Liu SY. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2023 Mar 7;13(3).
15. 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. *JAMA.* 2015 Aug 18;314(7):687.
16. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on

Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2021 Apr 13;325(14):1414–25.

17. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2021 Apr 13;325(14):1403–13.
18. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. New England Journal of Medicine. 2015 Jul 2;373(1):11–22.
19. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022 Oct 1;28(10):2083–91.
20. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. Obesity. 2020 Mar 1;28(3):529–36.
21. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. New England Journal of Medicine. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.
22. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity

without Diabetes. New England Journal of Medicine. 2023 Dec 14;389(24):2221–32.

23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016 Jul 28;375(4):311–22.
24. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. Cardiovasc Diabetol. 2022 Sep 1;21(1):169.
25. Corrao S, Pollicino C, Maggio D, Torres A, Argano C. Tirzepatide against obesity and insulin-resistance: pathophysiological aspects and clinical evidence. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jun 24;15.
26. Willard FS, Douros JD, Gabe MBN, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020 Sep 3;5(17).
27. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? Trends in Endocrinology & Metabolism. 2020 Jun;31(6):410–21.
28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. New England Journal of Medicine. 2022 Jul 21;387(3):205–16.
29. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment with Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction

- in Adults with Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Jan 2;331(1):38–48.
30. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med. 2023 Nov 1;29(11):2909–18.
 31. Kunutsor SK, Seidu S. Safety and Tolerability of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A State-of-the-Art Narrative Review. Drugs. 2026 Jan 6;86(1):11–36.
 32. Tobaiqy M. A review of serious adverse events linked with GLP-1 agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity treatment. Pharmacological Reports. 2024 Oct 2;76(5):981–90.
 33. Bhattacharyya M, Miller LE, Miller AL, Bhattacharyya R. Mortality and Serious Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Pharmacovigilance Study Using the FDA Adverse Event Reporting System. Cureus. 2024 Aug 2;
 34. Ghusn W, Hurtado MD. Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. Vol. 12, Obesity Pillars. Elsevier B.V.; 2024.
 35. 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 Nov 14;330(18):1795.
 36. NREU B, DICEMBRINI I, TINTI F, MANNUCCI E, MONAMI M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-

like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Endocrinology*. 2023 May;48(2).

37. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. Vol. 103, *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 269–75.
38. Amy G. Egan, Eberhard Blind, Kristina Dunder, Pieter A. de Graeff, Timothy Hummer, Todd Bourcier, et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *New England Journal of Medicine*. 2014 Feb 27;370(9):792–4.
39. 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. *JAMA Intern Med*. 2022 May 1;182(5):513.
40. Johansson K, Sundström J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes*. 2014 Feb 22;38(2):279–84.
41. Ramírez-Mejía MM, Ponciano-Rodriguez G, Eslam M, Méndez-Sánchez N. GLP-1 receptor agonists and gallbladder disease risk: insights into molecular mechanisms and clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2025 Dec 23;16.
42. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *The Lancet*. 2006 Jul;368(9531):230–9.

43. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol*. 1991 Aug;86(8):1000–5.
44. Méndez-Sánchez N, Cárdenas-Vázquez R, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. Pathophysiology of cholesterol gallstone disease. *Arch Med Res*. 1996;27(4):433–41.
45. Nagendra L, BG H, Sharma M, Dutta D. Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2023 Sep;17(9):102834.
46. Dai H, Li Y, Lee YA, Lu Y, George TJ, Donahoo WT, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Cancer Risk in Adults With Obesity. *JAMA Oncol*. 2025 Oct 16;11(10):1186–93.
47. Crespel A, De Boisvilliers F, Gros L, Kervran A. Effects of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on C cells from rat thyroid and medullary thyroid carcinoma CA-77 cell line. *Endocrinology*. 1996 Sep;137(9):3674–80.
48. Balachandra S, Syed R, Song Z, Kasmirski J, Gillis A, Fazendin J, et al. Evaluating Thyroid Cancer Risk in Glucagon-like Peptide-1 Analog Users With Thyroid Nodules. *Journal of Surgical Research*. 2025 Aug;312:104–10.
49. 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 Nov 4;184(11):1301–12.

50. Shapiro SB, Yin H, Yu OHY, Rej S, Suissa S, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidality among patients with type 2 diabetes: active comparator, new user cohort study. *BMJ*. 2025 Feb 26;388:e080679.
51. Guirguis A, Chiappini S, Papanti P GD, Vickers-Smith R, Harris D, Corkery JM, et al. Exploring the association between suicidal thoughts, self-injury, and GLP-1 receptor agonists in weight loss treatments: Insights from pharmacovigilance measures and unmasking analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2024 May 1;82:82–91.
52. Guirguis A, Chiappini S, Papanti P G, Vickers-Smith R, Harris D, Corkery J, et al. Exploring the association between suicidal thoughts, self-injury, and GLP-1 receptor agonists in weight loss treatments: Insights from pharmacovigilance measures and unmasking analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2024 May;82:82–91.
53. Dankner R, Murad H, Agay N, Olmer L, Freedman LS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 4;7(1):E2350408.
54. Dankner R, Murad H, Agay N, Olmer L, Freedman LS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 4;7(1):e2350408.
55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.

56. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019 Jul;394(10193):121–30.

CAPÍTULO X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Alejandra Celina Esparza Sandoval nació en 1993 en Monterrey, Nuevo León, donde actualmente reside. Es la primera hija de tres hermanas. Sus padres: José Ma. Esparza Segoviano y Alejandra Celina Sandoval González.

Realizó sus estudios de bachillerato en la Preparatoria del Tecnológico de Monterrey, campus Garza Laguera, y cursó la licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Desde el primer año de la carrera se interesó por la investigación, participando en el servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” durante el pregrado, lo que permitió la publicación de trabajos científicos en revistas nacionales e internacionales. Posteriormente realizó la especialidad en Medicina Interna en el programa multicéntrico del Tecnológico de Monterrey y actualmente cursa la subespecialidad en Endocrinología en la Universidad Autónoma de Nuevo León.

FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados e incluidos en el estudio.

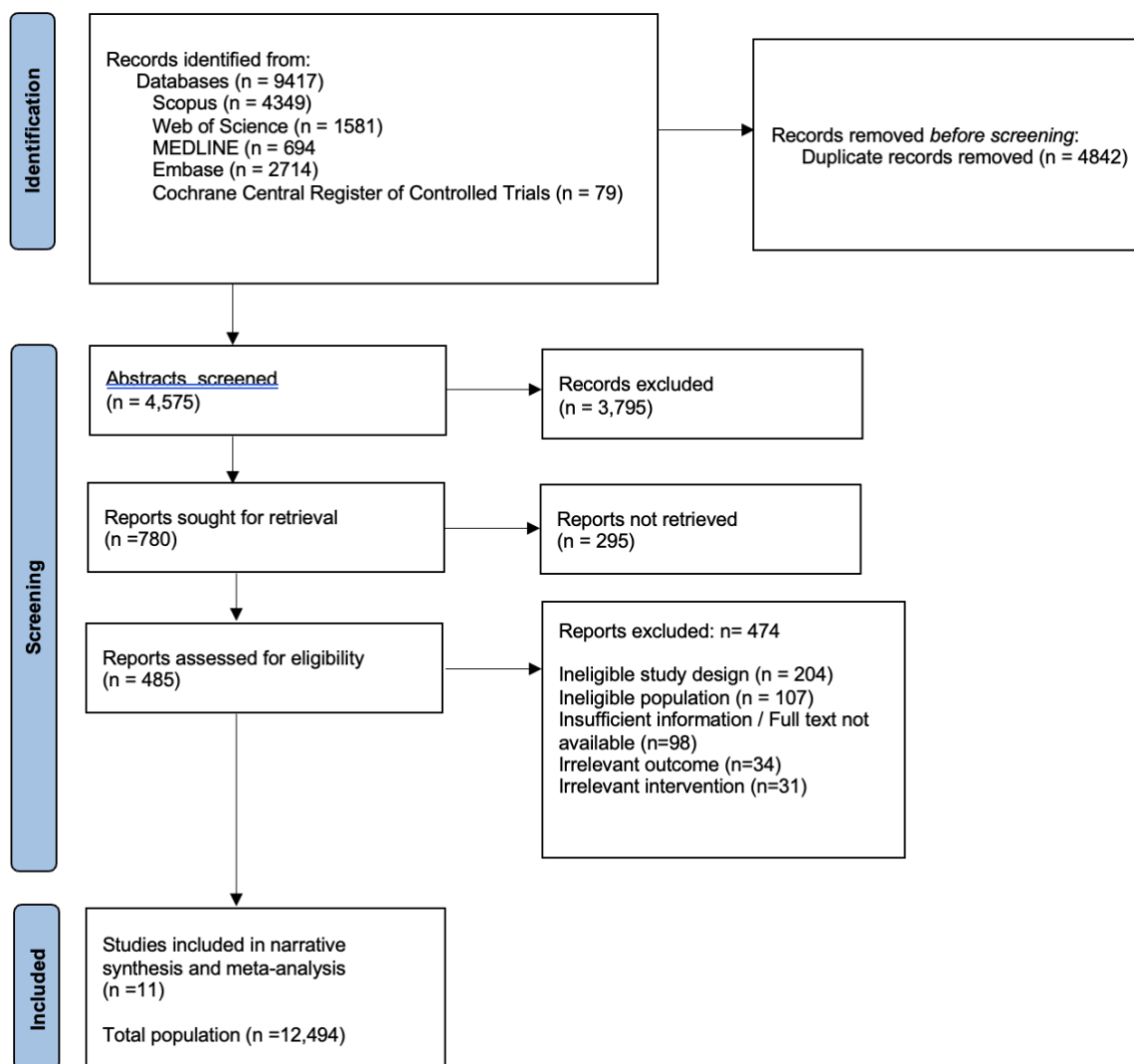


Figura 2. Evaluación de sesgo de los estudios incluidos

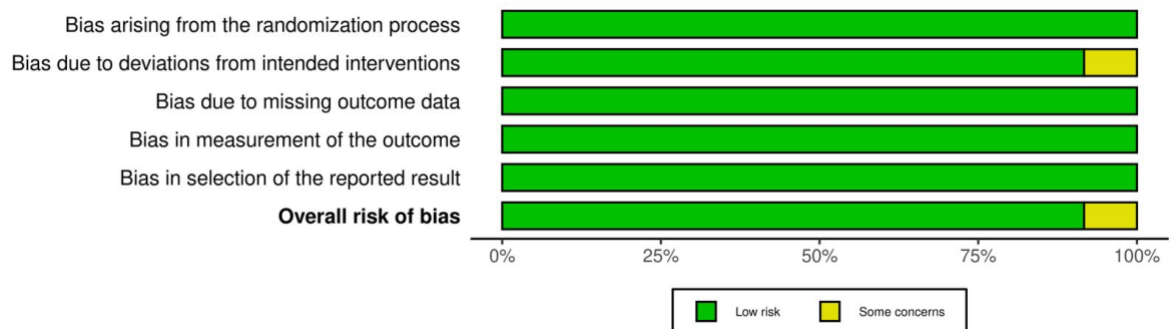
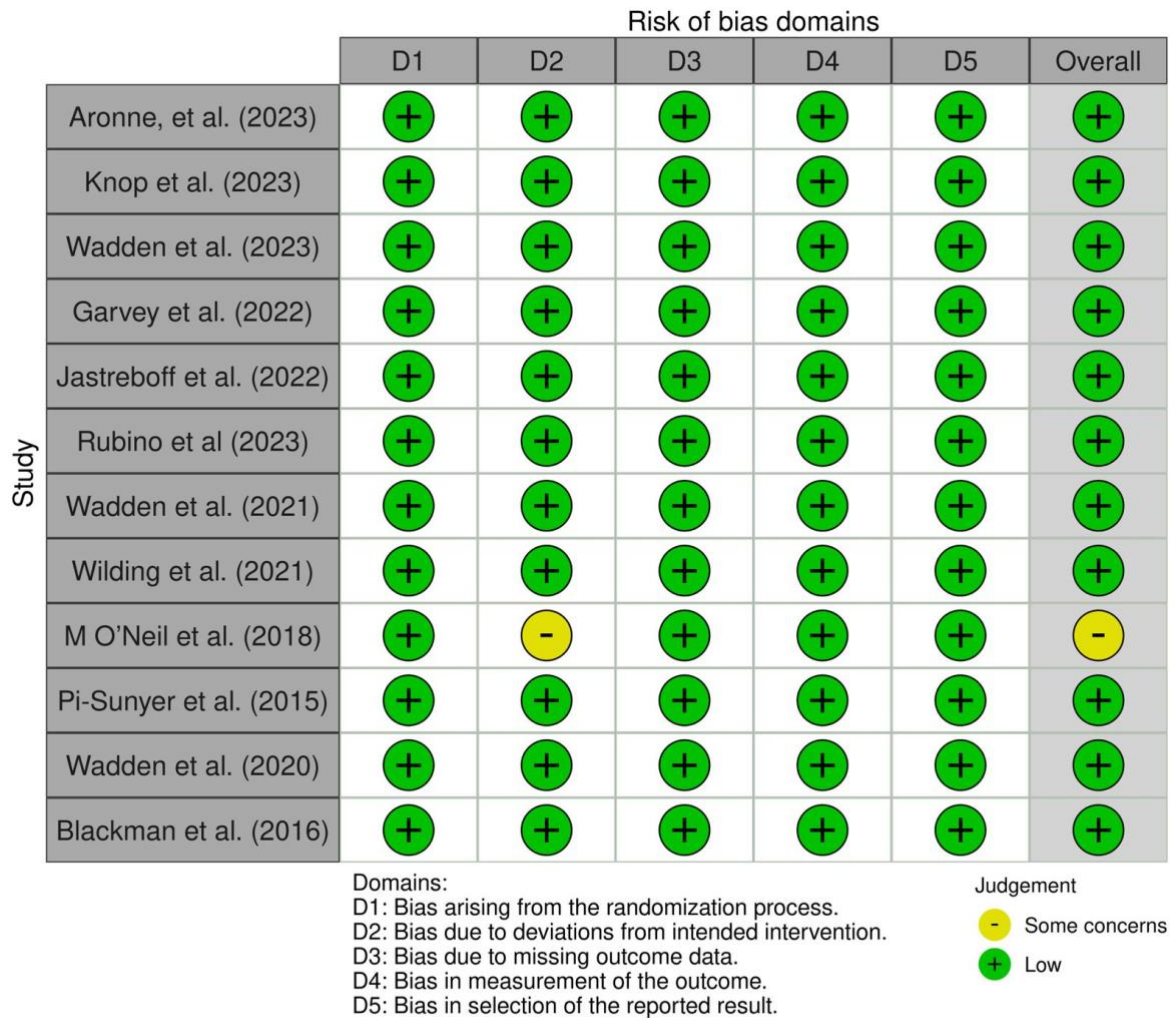


Figura 3. Riesgo global de eventos adversos graves.

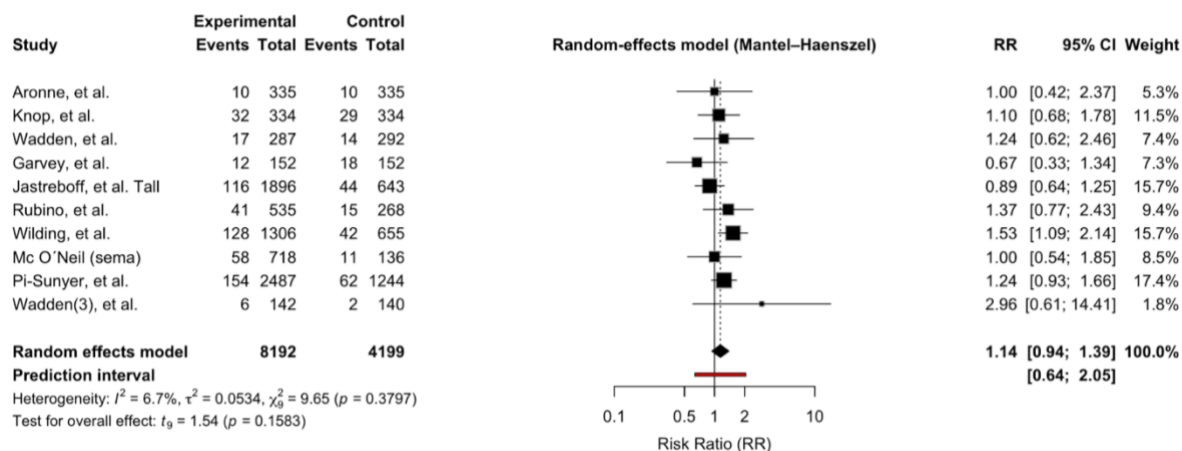


Figura 4. Eventos adversos graves según mecanismo de acción (agonista GLP-1 vs. Agonista dual GIP/GLP-1).

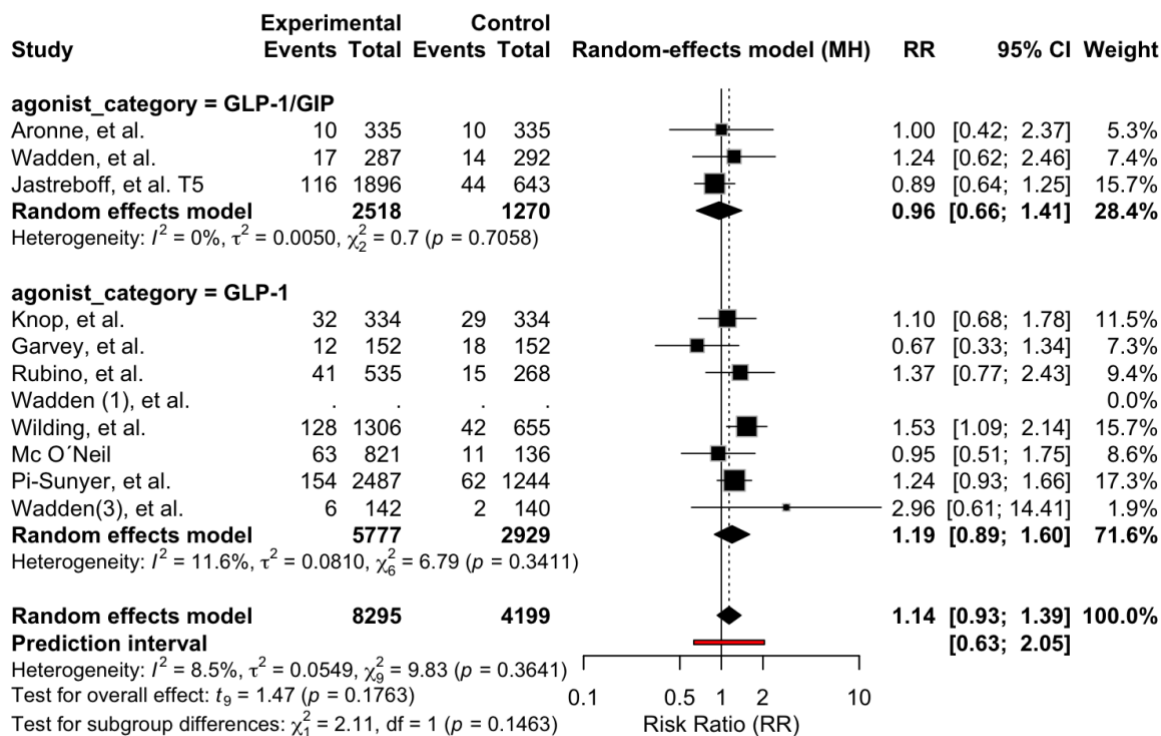


Figura 5. Metarregresión según la duración del tratamiento.

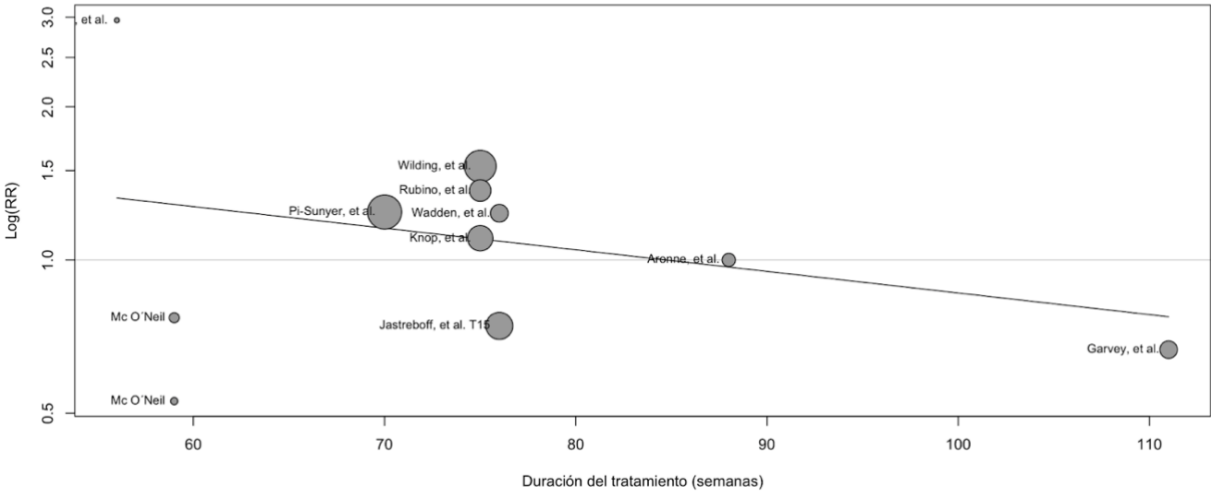


Figura 6. Riesgo de mortalidad por cualquier causa.

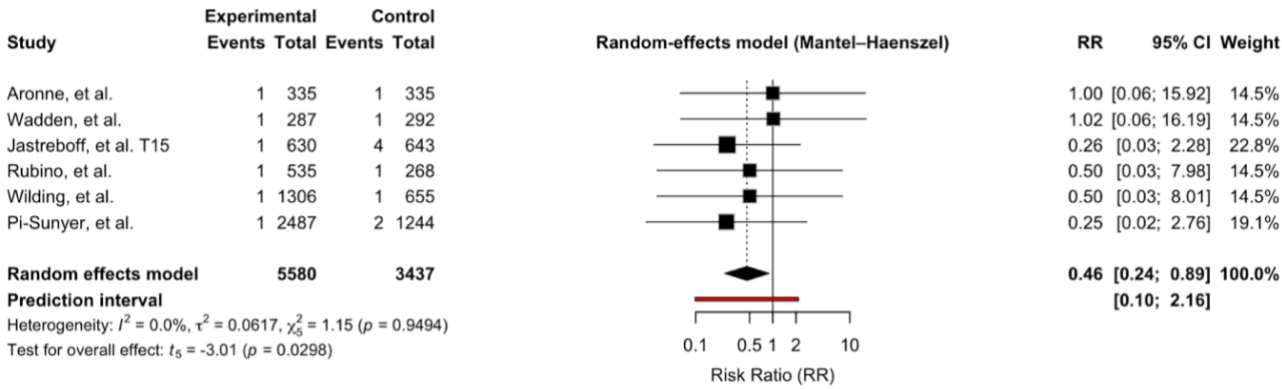


Figura 7. Riesgo de pancreatitis aguda.

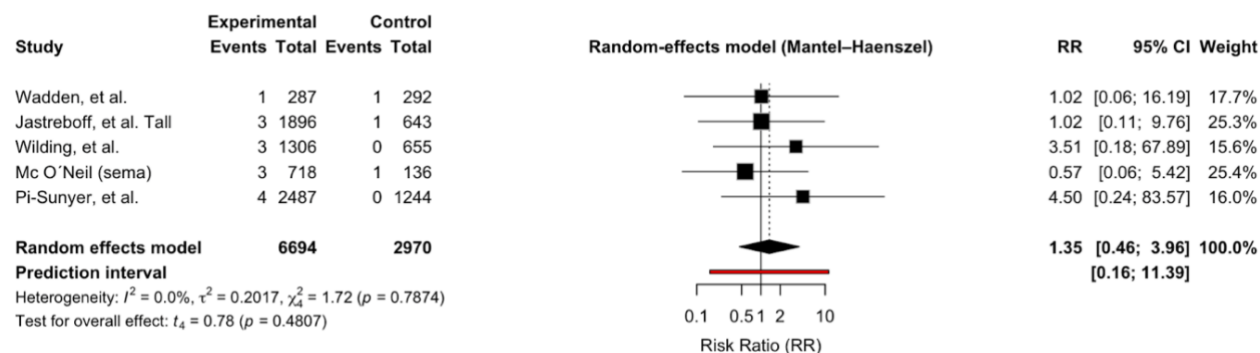


Figura 8. Riesgo de neoplasias.

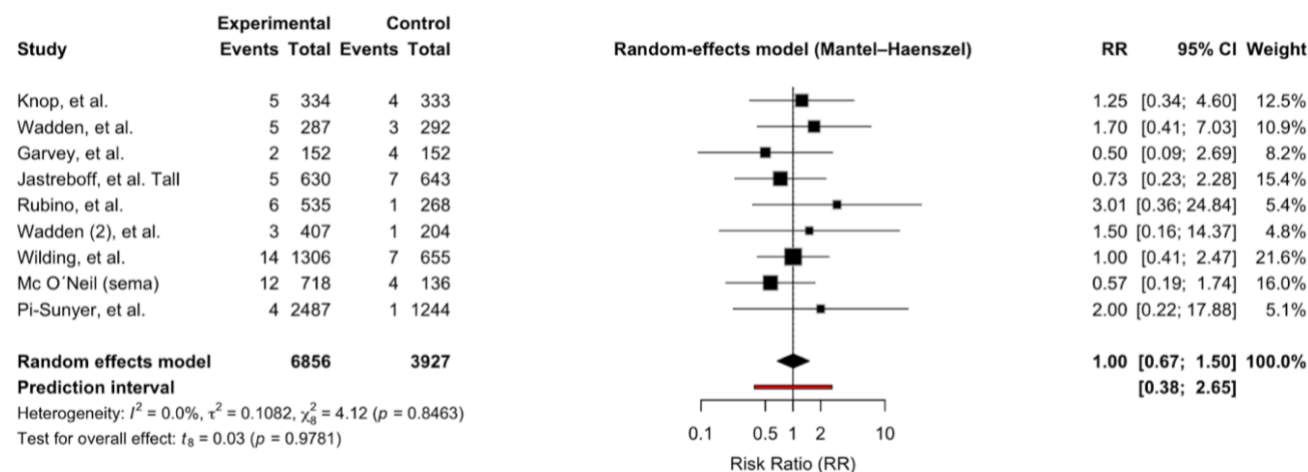


Figura 9. Riesgo de colecistitis.

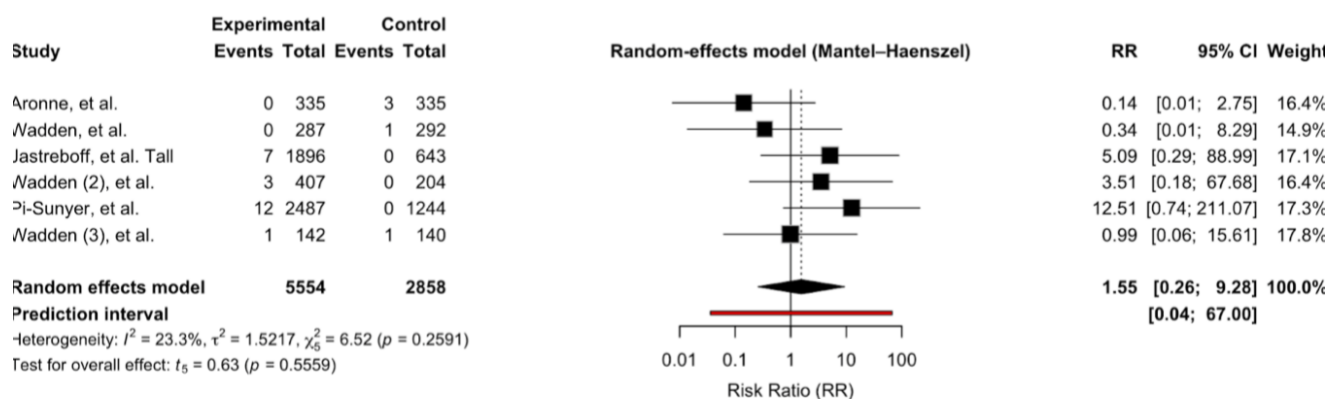
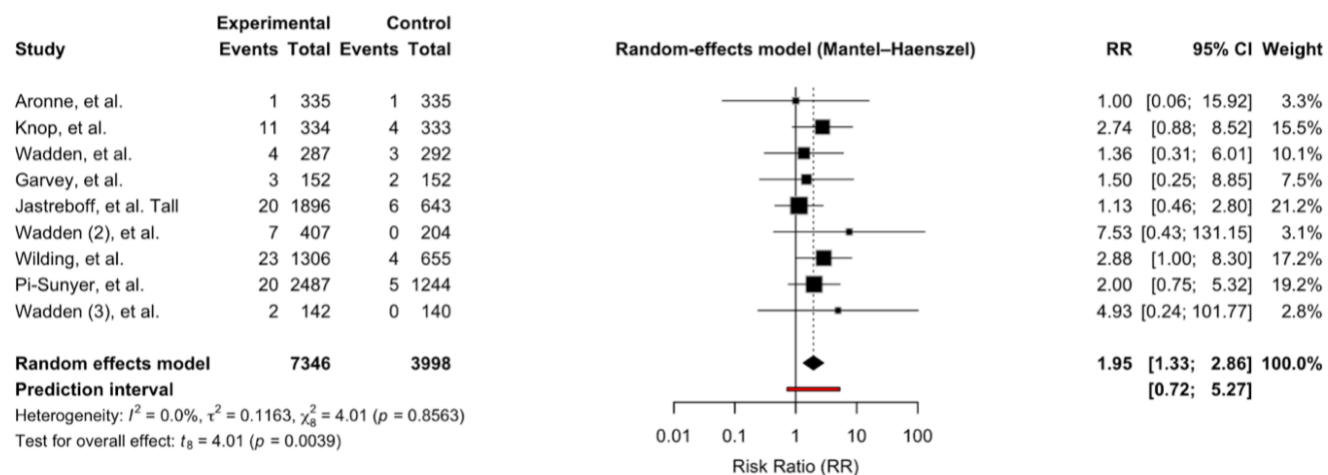


Figura 10. Riesgo de coleditiasis



TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los estudios incluidos.

First author, (Reference)	Design	Population	Follow-Up (weeks)	N	Drug/Comparator	Randomised patients, No	Age, mean (SD), years	Weight, mean (SD), kg	BMI, mean (SD), kg/m ²	Serious adverse events, No (%)
Aronne, [229] (2023)	RCT	BMI ≥ 30 or	88	670	Tirzepatide (max dose)	335	49 (13)	84.6 (19.8)	30.3 (6)	10 (3)
	SURMOU NT-4	BMI ≥ 27 with at least 1 obesity related health disorder			Placebo	335	48 (12)	85.8 (22.3)	30.7 (6.8)	10 (3)
Knop, [234] (2023)	RCT	BMI ≥ 30 or	75	667	Oral semaglutide 50mg	334	49 (13)	104.5 (22)	37.3 (6.3)	32 (10)
	OASIS-1	BMI ≥ 27 with at least 1 obesity related health disorder			Placebo	333	50 (12)	106.2 (22.3)	37.7 (6.8)	29 (9)
Wadden, [238] (2023)	RCT	BMI ≥ 30 or	76	579	Tirzepatide (max dose)	287	45.4 (12.6)	102.5 (22.1)	36.1 (6.1)	17 (5.9)
	SURMOU NT-3	BMI ≥ 27 with at least 1 obesity related health disorder			Placebo	292	45.7 (11.8)	101.3 (20.7)	35.7 (6.4)	14 (4.8)
Garvey, [264] (2022)	RCT	BMI ≥ 30 or	111	304	Semaglutide 2.4mg	152	47.3 (11.7)	105.6 (20.8)	38.6 (6.7)	12 (7.9)
	STEP 5	BMI ≥ 27 with at least 1 obesity related health disorder			Placebo	152	47.4 (10.3)	106.5 (23.1)	38.5 (7.2)	18 (11.8)
	RCT	BMI ≥ 30 or BMI ≥ 27 with at	76	2539	Tirzepatide 5mg	630	45.6 (12.7)	102.9 (20.71)	37.4 (6.63)	40 (6.3)

First author, (Reference)	Design	Population	Follow-Up (weeks)	N	Drug/Comparator	Randomised patients, No	Age, mean (SD), years	Weight, mean (SD), kg	BMI, mean (SD), kg/m ²	Serious adverse events, No (%)
Jastreboff, [267] (2022)	SURMOU NT-1	least 1 obesity related health disorder			Tirzepatide 10mg	636	44.7 (12.4)	105.8 (23.32)	38.2 (7.01)	44 (6.9)
					Tirzepatide 15mg	630	44.9 (12.3)	105.6 (22.92)	38.1 (6.69)	32 (5.1)
					Placebo	643	44.4 (12.5)	104.8 (21.37)	38.2 (6.89)	44 (6.8)
Rubino, [297] (2021)	RCT STEP 4	BMI ≥ 30 or BMI ≥ 27 with at least 1 obesity related health disorder	55	803	Semaglutide 2.4mg	535	47 (12)	96.5 (22.5)	34.5 (6.9)	41 (7.7)
					Placebo	268	46 (12)	95.4 (22.7)	34.1 (7.1)	15 (5.6)
Wadden, [299] (2021)	RCT STEP-3	BMI ≥ 30 or BMI ≥ 27 with at least 1 obesity related health disorder	68	611	Semaglutide 2.4mg	407	46 (13)	106.9 (22.8)	38.1 (6.7)	37 (9.1)
					Placebo	204	46 (13)	103.7 (22.9)	37.8 (6.9)	6 (2.9)
Wilding, [301] (2021)	RCT STEP-1	BMI ≥ 30 or BMI ≥ 27 with at least 1 obesity related health disorder	75	1961	Semaglutide	1306	46 (13)	105.4 (22.1)	37.8 (6.7)	128 (9.8)
					Placebo	655	47 (12)	105.2 (21.5)	38 (6.5)	42 (6.4)
O'Neil, [332] (2018)	RCT	BMI ≥ 30	59	957	Semaglutide 0.5mg	103	47 (13)	111.3 (23.2)	39.1 (6.5)	13 (13)
					Semaglutide 0.1mg	102	45 (13)	111.3 (21.5)	39.6 (7.4)	8 (8)

First author, (Reference)	Design	Population	Follow-Up (weeks)	N	Drug/Comparator	Randomised patients, No	Age, mean (SD), years	Weight, mean (SD), kg	BMI, mean (SD), kg/m ²	Serious adverse events, No (%)
					Semaglutide 0.2mg	103	44 (11)	114.5 (24.5)	40.1 (6.9)	5 (5)
					Semaglutide 0.3mg	103	47 (12)	111.5 (23)	39.6 (7.1)	6 (6)
					Semaglutide 0.4mg	102	48 (13)	113.2 (26.4)	39.9 (8.8)	13 (13)
					Semaglutide 0.3mg FE	102	47 (12)	108.1 (22.1)	38.2 (6.5)	6 (6)
					Semaglutide 0.4mg FE	103	46 (14)	109.6 (21.3)	38.5 (5.9)	7 (7)
					Liraglutide 3mg	103	49 (11)	108.7 (21.9)	38.6 (6.6)	4 (4)
					Placebo	136	46 (13)	114.2 (25.4)	40.1 (7.2)	2 (1)
Pi-Sunyer, [383] (2015)	RCT SCALE	BMI ≥ 30 or BMI ≥ 27 with dyslipidemia or hypertension	56	3731	Liraglutide	2487	45.2 (12.1)	106.2 (21.2)	38.3 (6.4)	154 (6.2)
					Placebo	1244	45 (12)	106.2 (21.7)	38.3 (6.3)	62 (5)
Wadden, [1564] (2020)	RCT SCALE-IBT	BMI ≥ 30	56	282	Liraglutide 3mg	142	45.4 (11.6)	108.5 (22.1)	39.3 (6.8)	6 (4.2)
					Placebo	140	49 (11.2)	106.7 (22)	38.7 (7.2)	2 (1.4)