



Revista de Ciencias Médicas Torreón

Agonistas incretínicos GLP-1, GLP-1/GIP y terapias relacionadas en obesidad metabólica: revisión narrativa de ensayos pivotaes, fundamentos fisiopatológicos y manejo práctico de complicaciones

GLP-1 and GLP-1/GIP Incretin Agonists and Related Therapies in Metabolic Obesity: A Narrative Review of Pivotal Trials, Pathophysiological Foundations, and Practical Management of Complications

Belmontes - Gutiérrez D.A., Jaramillo - Santos J., Isaís - Moreno D.M; Hernández - Aguirre U.G., Pérez - Silva I.A.

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Dr. Jarquín del Valle Sánchez Av. Juárez No. 951, Primero de Cobián Centro, 27000 Torreón, Coah.

*Autor de correspondencia: Dra. Jimena Jaramillo Santos

Correo: jimenajaramillo@uadec.edu.mx

RESUMEN

La expansión del uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA), coagonistas GLP 1/polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y terapias incretínicas relacionadas ha modificado el tratamiento de la obesidad, diabetes tipo 2 y complicaciones cardiometabólicas. Sin embargo, su difusión fuera de contextos clínicos apropiados ha generado preocupación por prescripción por personal no capacitado, uso de productos no regulados, titulación inadecuada y falta de seguimiento nutricional, renal, glucémico y gastrointestinal. Esta revisión narrativa sintetiza los ensayos pivotaes y estudios de vida real más relevantes que sustentan las indicaciones actuales de liraglutida, dulaglutida, semaglutida, tirzepatida y terapias emergentes. Se prioriza una lectura clínica estandarizada: población, intervención, comparador, desenlace primario, magnitud absoluta del efecto, eventos adversos y aplicabilidad. Además, se amplían los mecanismos por los cuales la reducción de peso y los posibles efectos farmacológicos parcialmente independientes del peso podrían modificar enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, síndrome de ovario poliquístico y enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica. Finalmente, se proponen recomendaciones prácticas para prevenir

hipoglucemia, deshidratación, lesión renal aguda, pérdida de masa magra y síntomas gastrointestinales, incluyendo ajustes de insulina/sulfonilureas, hidratación, proteína y entrenamiento de fuerza.

Palabras Clave: agonistas del receptor GLP-1; tirzepatida; semaglutida; liraglutida; dulaglutida; obesidad; diabetes tipo 2; eventos adversos; revisión narrativa.

ABSTRACT

The rapid adoption of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1/glucose-dependent insulinotropic polypeptide coagonists and related incretin-based therapies has reshaped the management of obesity, type 2 diabetes and cardiometabolic complications. Nevertheless, widespread use outside appropriate medical settings has raised concerns about prescribing by untrained personnel, non-regulated products, inadequate titration and insufficient gastrointestinal, renal, nutritional and glycemic follow-up. This narrative review summarizes the pivotal trials and major real-world evidence supporting current prescriptions of liraglutide, dulaglutide, semaglutide, tirzepatide and emerging therapies. A standardized clinical framework is used across studies: population, intervention, comparator, primary endpoint, absolute effect size, safety and applicability. The review also expands the mechanistic

rationale by which weight loss and potentially weight-independent pharmacologic actions may influence cardiovascular disease, heart failure with preserved ejection fraction, chronic kidney disease, obstructive sleep apnea, osteoarthritis, polycystic ovary syndrome and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Practical recommendations are provided for hypoglycemia prevention, dehydration, acute kidney injury, lean mass preservation and gastrointestinal adverse event management, including insulin/sulfonylurea adjustment, hydration, protein prescription and resistance training.

Key words: Nursing workload, Critical care, Intensive Care Unite.

INTRODUCCIÓN

Las terapias incretínicas dejaron de ser medicamentos exclusivamente glucocéntricos para convertirse en intervenciones de enfermedad metabólica crónica. La evidencia actual no se limita al descenso de hemoglobina glucosilada (HbA1c) o a la pérdida ponderal: incluye desenlaces cardiovasculares, renales, hepáticos, respiratorios y funcionales. Este cambio exige distinguir entre indicaciones aprobadas, evidencia extrapolada, señales emergentes e indicaciones aún investigacionales. El objetivo de esta revisión narrativa es proporcionar al lector médico una ruta ordenada para entender de dónde provienen las prescripciones contemporáneas de GLP-1RA, coagonistas GLP-1/GIP y terapias relacionadas, así como su perfil de complicaciones y manejo. No busca presentar hallazgos originales ni realizar una revisión sistemática. Su utilidad principal es clínica y educativa: traducir los ensayos pivotaes a decisiones de prescripción responsable, especialmente ante el uso creciente de estos fármacos por personal no médico o sin capacitación suficiente.

DESARROLLO TEMÁTICO

Método de la revisión narrativa y síntesis estadística estandarizada.

Se diseñó una revisión narrativa con búsqueda estructurada y síntesis clínica, alineada con los dominios de la escala SANRA para revisiones narrativas: justificación, objetivos, descripción de búsqueda, referencias, razonamiento científico y presentación apropiada de datos (Baethge et al., 2019). No se empleó metodología PRISMA porque no se planteó una pregunta sistemática única ni un metaanálisis propio; en cambio, se priorizaron ensayos pivotaes de fase 3, ensayos de desenlaces cardiovasculares o renales, estudios con desenlaces histológicos y estudios de vida real con

tamaño muestral alto o comparación directa relevante. La búsqueda se orientó a PubMed/MEDLINE, revistas de alto impacto y documentos regulatorios hasta junio de 2026, con términos en inglés y español relacionados con “GLP-1 receptor agonist”, “tirzepatide”, “semaglutide”, “liraglutide”, “dulaglutide”, “obesity”, “type 2 diabetes”, “cardiovascular outcomes”, “kidney outcomes”, “MASH”, “sleep apnea”, “osteoarthritis”, “polycystic ovary syndrome”, “adverse events” y “weight regain”. La selección se realizó en dos etapas: lectura de título/resumen y revisión del texto completo o resumen científico cuando el artículo estaba publicado de forma electrónica. Se excluyeron reportes duplicados, estudios no humanos y series con escasa aplicabilidad clínica. Para reducir heterogeneidad narrativa, cada estudio se resume con el mismo marco PICO: población, intervención, comparador, duración, objetivo primario y resultado cuantitativo principal. Cuando el manuscrito original lo reportó, se transcribieron razones de riesgo (HR), razones de momios (OR), diferencias absolutas, intervalos de confianza del 95% (IC95%) y proporciones de respuesta. No se realizó combinación estadística de efectos ni comparación indirecta formal entre ensayos. Las diferencias entre estudios se interpretan como comparaciones clínicas descriptivas y no como superioridad inferencial, salvo en estudios cabeza a cabeza como STEP 8 o SURMOUNT-5 (Rubino et al., 2022; Aronne et al., 2025). Cuando el dato lo permitió, se calculó reducción absoluta del riesgo (ARR) y número necesario a tratar (NNT) de forma descriptiva; por ejemplo, en SELECT el desenlace MACE ocurrió en 6.5% vs 8.0%, ARR 1.5 puntos porcentuales y NNT aproximado de 67 durante el seguimiento del ensayo (Lincoff et al., 2023). La calidad de evidencia se ponderó de manera jerárquica: ensayos aleatorizados de desenlaces duros, ensayos pivotaes fase 3, estudios histológicos, estudios de retirada/mantenimiento, estudios de vida real con control de confusión y, por último, estudios piloto o cohortes pequeñas. Se evitó lenguaje estigmatizante; por ello se emplea “personas con obesidad” y no “personas obesas”. Todos los índices de masa corporal se expresan en kg/m². Para facilitar una lectura homogénea de los desenlaces y términos metodológicos, la Tabla 1 define la terminología operativa utilizada a lo largo de la revisión.

Tabla 1. Terminología operativa y definiciones necesarias para interpretar la evidencia.

Término	Definición clínica en esta revisión	Implicación para interpretación
GLP-1RA	Agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; incluye liraglutida, dulaglutida y semaglutida.	Actúa sobre secreción de insulina dependiente de glucosa, glucagón, saciedad, vaciamiento gástrico y, en algunos contextos, inflamación y función vascular.
GIP/GLP-1	Coagonismo del receptor de GIP y GLP-1; tirzepatida es el ejemplo clínico aprobado.	Produce mayor pérdida ponderal promedio que GLP-1RA aislados en ensayos de obesidad; la comparación directa requiere estudios cabeza a cabeza.
MACE	Major adverse cardiovascular events: habitualmente muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o evento vascular cerebral no fatal.	Los componentes pueden variar; siempre debe revisarse qué componente impulsó el beneficio.
Compuesto renal	Desenlace combinado que suele incluir insuficiencia renal, reducción sostenida de filtrado glomerular estimado, muerte renal y/o muerte cardiovascular.	No todos los estudios usan el mismo compuesto; la comparación entre fármacos requiere revisar componentes exactos.
Beneficios mecánicos	Mejoras atribuibles a menor carga física por pérdida de peso: reducción de presión sobre rodilla, menor trabajo ventilatorio y menor congestión cardíaca.	Explican parte del beneficio en osteoartritis, apnea obstructiva del sueño e insuficiencia cardíaca con obesidad.
Inflamación sistémica	Estado de activación inmunometabólica crónica asociado a adiposidad visceral, resistencia a insulina y liberación de citocinas/adipocinas.	Su reducción podría contribuir a beneficios cardiovasculares, hepáticos y renales, más allá del peso.
AHI/IAH	Índice de apnea-hipopnea: eventos respiratorios por hora de sueño.	Una reducción clínicamente importante suele implicar disminución ≥ 15 eventos/h, $\geq 50\%$ del basal o cambio de categoría de gravedad, según el contexto clínico.
MASLD/MASH	MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. MASH: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica.	La histología sigue siendo clave en ensayos: resolución de MASH y mejoría de fibrosis son desenlaces distintos.

Antecedentes y mecanismos fisiopatológicos de las terapias incretínicas

El eje incretínico describe la amplificación de la secreción de insulina inducida por nutrientes intestinales. GLP-1 se libera principalmente desde células L intestinales y GIP desde células K. Ambos aumentan la secreción de insulina de manera dependiente de glucosa, lo que reduce el riesgo intrínseco de hipoglucemia cuando se usan sin insulina o secretagogos. GLP-1 disminuye glucagón en hiperglucemia, enlentece el vaciamiento gástrico y actúa sobre circuitos hipotalámicos y mesolímbicos de saciedad. Los fármacos modernos prolongan esta señal fisiológica mediante modificación molecular que evita degradación rápida y permite administración diaria o semanal.

La historia clínica de la familia comenzó con agonistas de acción más corta y evolucionó a fármacos con mayor potencia y vida media. Liraglutida 3.0 mg mostró pérdida de peso clínicamente significativa en el programa SCALE y fue antecedente directo del manejo farmacológico moderno de obesidad (Pi-Sunyer et al., 2015). Dulaglutida no es un fármaco de manejo ponderal, pero su ensayo REWIND fue importante para consolidar beneficio cardiovascular de clase en diabetes tipo 2 (Gerstein et al., 2019). Semaglutida, por mayor potencia farmacológica y formulaciones subcutánea/oral, desplazó la expectativa de pérdida ponderal hacia rangos de dos dígitos (Wilding et al., 2021; Wadden et al., 2021; Rubino et al., 2021; Garvey et al., 2022; Rubino et al., 2022; Marso et al., 2016; Husain et al., 2019; McGuire et al., 2025). Tirzepatida añadió coagonismo GIP/GLP-1 y

generó reducciones ponderales promedio cercanas a las observadas con algunas intervenciones quirúrgicas en población seleccionada (Jastreboff et al., 2022; Aronne et al., 2025).

Los beneficios clínicos pueden dividirse en dependientes del peso, parcialmente dependientes del peso y potencialmente independientes del peso. La reducción ponderal disminuye grasa visceral, grasa ectópica hepática y miocárdica, presión arterial, demanda ventilatoria, carga articular y resistencia a insulina. Estos efectos explican gran parte de las mejoras en apnea obstructiva del sueño, osteoartritis de rodilla, hígado graso metabólico y calidad de vida. Sin embargo, algunos ensayos muestran beneficios que parecen exceder la magnitud de pérdida ponderal o aparecen en poblaciones con pérdida moderada, lo que sugiere acciones adicionales: reducción de inflamación sistémica, mejoría de función endotelial, natriuresis, modulación de estrés oxidativo, menor albuminuria y cambios en adipocinas.

En enfermedad cardiovascular, la reducción de eventos podría relacionarse con menor presión arterial, peso y glucemia, pero también con estabilización de placa, reducción de proteína C reactiva, mejoría de función endotelial y cambios antiinflamatorios. En enfermedad renal crónica, la reducción de albuminuria puede reflejar mejoría hemodinámica, presión arterial, glucotoxicidad e inflamación intrarrenal. En MASH, la reducción de grasa hepática por pérdida de peso es central, aunque los cambios en sensibilidad a insulina, lipólisis, adiposidad visceral y señalización incretínica podrían modificar inflamación lobulillar y balonamiento hepatocelular. La interpretación

debe ser prudente: demostrar independencia completa del peso requiere análisis mediacional formal y no todos los ensayos están diseñados para ello.

Obesidad sin diabetes tipo 2: ensayos pivotaes, comparación directa y vida real

En personas con obesidad o sobrepeso con comorbilidad y sin diabetes tipo 2, el objetivo primario de la mayoría de los ensayos fue el cambio porcentual de peso. Para uniformar la lectura, la Tabla 2 resume todos los estudios con población, intervención, comparador, duración y resultado primario. El texto no debe interpretarse como comparación indirecta de eficacia entre ensayos; la única comparación aleatorizada directa de tirzepatida frente a semaglutida en obesidad es SURMOUNT-5 (Aronne et al., 2025).

Liraglutida 3.0 mg fue el antecedente que estableció que un GLP-1RA podía sostener pérdida ponderal superior a placebo: en SCALE, el cambio de peso fue aproximadamente -8.0% vs -2.6%, con mayor proporción de participantes alcanzando pérdidas $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ (Pi-Sunyer et al., 2015). STEP 1 elevó el estándar con semaglutida 2.4 mg semanal: a 68 semanas, el peso disminuyó -14.9% vs -2.4% con placebo y cerca de la mitad alcanzó pérdida $\geq 15\%$ (Wilding et al., 2021). STEP 3 demostró que el beneficio persiste aun agregado a terapia conductual intensiva; STEP 4 probó que suspender semaglutida favorece recuperación de peso, y STEP 5 documentó mantenimiento a dos años con

tratamiento continuo (Wadden et al., 2021; Rubino et al., 2021; Garvey et al., 2022).

STEP 8 aportó comparación directa entre semaglutida semanal y liraglutida diaria, con mayor reducción de peso para semaglutida (-15.8% vs -6.4%) (Rubino et al., 2022). SURMOUNT-1 posicionó tirzepatida como coagonista de alta eficacia: las dosis de 10 y 15 mg se asociaron con pérdidas promedio cercanas a 20% a 72 semanas (Jastreboff et al., 2022). SURMOUNT-5 comparó directamente tirzepatida con semaglutida en adultos con obesidad o sobrepeso sin diabetes y encontró mayor reducción porcentual de peso con tirzepatida (-20.2% vs -13.7%) (Aronne et al., 2025). Esta diferencia es clínicamente relevante, pero debe contextualizarse por tolerabilidad, costo, disponibilidad, contraindicaciones, preferencia del paciente y continuidad de tratamiento.

Los estudios de vida real complementan los ensayos porque incluyen discontinuación, cambios de dosis, acceso variable y poblaciones menos seleccionadas. En una cohorte emparejada de más de 18,000 adultos con sobrepeso u obesidad, tirzepatida se asoció con mayor probabilidad de alcanzar pérdidas $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ y $\geq 15\%$ que semaglutida; las diferencias promedio de cambio ponderal a 3, 6 y 12 meses favorecieron a tirzepatida, con eventos gastrointestinales comparables (Rodriguez et al., 2024). Sin embargo, por su diseño observacional, estos hallazgos son hipótesis de efectividad y no sustituyen ensayos aleatorizados.

Tabla 2. Estudios de pérdida de peso en personas sin diabetes tipo 2: resumen cuantitativo estandarizado.

Estudio	Población y duración	Intervención/comparador	Objetivo primario y resultado cuantitativo	Lectura clínica
SCALE (Pi-Sunyer et al., 2015)	3731 adultos con IMC ≥ 30 kg/m ² o ≥ 27 kg/m ² con comorbilidad; 56 semanas.	Liraglutida 3.0 mg diaria vs placebo + estilo de vida.	Cambio de peso: -8.0% vs -2.6%; $\geq 5\%$: 63.2% vs 27.1%; $\geq 10\%$: 33.1% vs 10.6%.	Primer gran antecedente moderno de GLP-1RA para obesidad.
STEP 1 (Wilding et al., 2021)	1961 adultos; 68 semanas.	Semaglutida 2.4 mg semanal vs placebo.	Cambio de peso: -14.9% vs -2.4%; $\geq 15\%$: 50.5% vs 4.9%; $\geq 20\%$: 32.0% vs 1.7%.	Pivotal para semaglutida en obesidad sin diabetes.
STEP 3 (Wadden et al., 2021)	611 adultos; terapia conductual intensiva; 68 semanas.	Semaglutida 2.4 mg vs placebo.	Cambio de peso: -16.0% vs -5.7%; $\geq 15\%$: 55.8% vs 13.2%.	Efecto incremental sobre intervención intensiva.
STEP 4 (Rubino et al., 2021)	Retirada tras 20 semanas abiertas; 68 semanas totales.	Continuar semaglutida vs cambiar a placebo.	Continuación: pérdida adicional; retirada: recuperación parcial del peso perdido.	Sustenta obesidad como enfermedad crónica y necesidad de mantenimiento.
STEP 5 (Garvey et al., 2022)	304 adultos; 104 semanas.	Semaglutida 2.4 mg vs placebo.	Cambio de peso a 2 años: -15.2% vs -2.6%; $\geq 15\%$: 52% vs 7%.	Durabilidad con tratamiento continuo.
STEP 8 (Rubino et al., 2022)	338 adultos; 68 semanas.	Semaglutida 2.4 mg semanal vs liraglutida 3.0 mg diaria.	Cambio de peso: -15.8% vs -6.4%.	Comparación directa: semaglutida superior a liraglutida para peso.
SURMOUNT-1 (Jastreboff et al., 2022)	2539 adultos; 72 semanas.	Tirzepatida 5/10/15 mg vs placebo.	Cambio de peso: -15.0%, -19.5%, -20.9% vs -3.1%; $\geq 20\%$: 30.0%, 50.1%, 56.7% vs 3.1%.	Pivotal para coagonismo GIP/GLP-1.
SURMOUNT-5 (Aronne et al., 2025)	Adultos con obesidad/sobrepeso sin diabetes; 72 semanas.	Tirzepatida vs semaglutida.	Cambio de peso: -20.2% vs -13.7%.	Única comparación directa aleatorizada principal entre ambas terapias para obesidad.
Cohorte vida real (Rodriguez et al., 2024)	18,386 adultos emparejados; seguimiento hasta 12 meses.	Tirzepatida vs semaglutida en práctica clínica.	HR para alcanzar $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$: 1.76, 2.54 y 3.24; diferencia de peso a 12 meses -6.9 puntos porcentuales.	Efectividad real; limitada por confusión residual y discontinuación.

IMC: índice de masa corporal. Las comparaciones entre ensayos son descriptivas; sólo STEP 8 y SURMOUNT-5 son comparaciones directas.

Diabetes tipo 2, poblaciones asiáticas y transición de control glucémico a protección de órganos

En diabetes tipo 2, la pérdida de peso suele ser menor que en población sin diabetes, probablemente por insulinoresistencia avanzada, uso de insulina/secretagogos y diferencias de composición corporal. Aun así, los efectos sobre HbA1c, peso y riesgo cardiovascular justifican su papel como tratamiento cardiometabólico. STEP 2 mostró que semaglutida 2.4 mg produjo pérdida de peso de -9.6% frente a -3.4% con placebo y redujo HbA1c de forma clínicamente relevante (Davies et al., 2021). SURMOUNT-2 confirmó eficacia de tirzepatida en personas con diabetes tipo 2 y obesidad, con pérdidas promedio aproximadas de -12.8% a -14.7% vs -3.2% con placebo, además de reducciones de HbA1c alrededor de dos puntos porcentuales (Garvey et al., 2023).

Tabla 3. Diabetes tipo 2 y poblaciones asiáticas: desenlaces cuantitativos relevantes.

Los estudios en población asiática son relevantes porque los puntos de riesgo cardiometabólico pueden aparecer a IMC más bajo y la distribución de grasa visceral difiere de poblaciones occidentales. STEP 6 evaluó adultos de Asia oriental con sobrepeso u obesidad, con o sin diabetes, y observó pérdida de peso -13.2% vs -2.1% con placebo, además de reducción marcada de grasa visceral (Kadowaki et al., 2022). STEP 7, en población predominantemente de Asia oriental, confirmó eficacia de semaglutida 2.4 mg con pérdida de peso -12.1% vs -3.6% y alta proporción de respondedores $\geq 5\%$ (Mu et al., 2024). Estos resultados apoyan que la indicación no debe basarse sólo en IMC absoluto, sino en riesgo metabólico, distribución adiposa, comorbilidad y metas compartidas.

Los estudios en diabetes tipo 2 y población asiática se sintetizan en la Tabla 3, con énfasis en desenlaces ponderales y glucémicos.

Desenlaces cardiovasculares: MACE, componentes y evidencia previa con liraglutida/dulaglutida

Estudio	Población	Intervención	Resultado primario/cuantitativo	Comentario
STEP 2 (Davies et al., 2021)	1210 adultos con diabetes tipo 2 e IMC ≥ 27 kg/m ² ; 68 semanas.	Semaglutida 2.4 mg vs 1.0 mg vs placebo.	Peso: -9.6% con 2.4 mg vs -3.4% placebo; $\geq 10\%$: 45.6% vs 8.2%.	Demuestra eficacia ponderal en diabetes, menor que en no diabetes.
SURMOUNT-2 (Garvey et al., 2023)	938 adultos con diabetes tipo 2 e IMC ≥ 27 kg/m ² ; 72 semanas.	Tirzepatida 10/15 mg vs placebo.	Peso: -12.8%/-14.7% vs -3.2%; HbA1c aproximadamente -2.1% vs -0.5%.	Alta eficacia dual glucémica y ponderal.
STEP 6 (Kadowaki et al., 2022)	Adultos de Asia oriental con sobrepeso/obesidad, con o sin diabetes; 68 semanas.	Semaglutida 2.4 mg vs placebo.	Peso: -13.2% vs -2.1%; grasa visceral: -40.0% vs -6.9%.	Amplía evidencia a población asiática y grasa visceral.
STEP 7 (Mu et al., 2024)	Población predominantemente de Asia oriental; 44 semanas.	Semaglutida 2.4 mg vs placebo.	Peso: -12.1% vs -3.6%; $\geq 5\%$: 85.3% vs 31.0%.	Relevante para prescripción en grupos étnicos con riesgo metabólico a menor IMC.

MACE se refiere a un compuesto de eventos cardiovasculares mayores, generalmente muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y evento vascular cerebral no fatal. La interpretación exige revisar el compuesto y sus componentes, porque un beneficio global puede estar impulsado por uno de ellos. Antes de la indicación cardiovascular de semaglutida

2.4 mg en obesidad sin diabetes, varios GLP-1RA demostraron seguridad y beneficio cardiovascular en diabetes tipo 2: liraglutida en LEADER redujo MACE; semaglutida subcutánea en SUSTAIN 6 redujo MACE con señal importante en evento vascular cerebral; dulaglutida en REWIND redujo MACE en una población con proporción relevante de prevención primaria; y semaglutida oral en PIONEER 6 demostró no inferioridad, con SOUL confirmando reducción significativa de MACE en personas de alto riesgo (Marso et al., 2016; Gerstein et al., 2019; Husain et al., 2019; McGuire et al., 2025).

SELECT cambió el campo porque evaluó semaglutida 2.4 mg en 17,604 adultos con enfermedad cardiovascular establecida y sobrepeso/obesidad sin diabetes. El desenlace primario MACE ocurrió en 6.5% con semaglutida vs 8.0% con placebo (HR 0.80; IC95% 0.72-0.90). La reducción se observó principalmente por menor infarto de miocardio no fatal, mientras que la muerte cardiovascular no alcanzó significación estadística individual en el reporte primario (Lincoff et al., 2023). Por tanto, la lectura correcta no es “semaglutida reduce todos los componentes por igual”, sino “semaglutida reduce el compuesto MACE en prevención secundaria en población con obesidad/sobrepeso sin diabetes”.

STEER aporta evidencia de vida real comparativa entre semaglutida y tirzepatida en personas con sobrepeso/obesidad y enfermedad cardiovascular aterosclerótica sin diabetes (Wilson et al., 2026). Su importancia es generar hipótesis sobre efectividad cardiovascular relativa en práctica clínica; su limitación es que no sustituye un ensayo cardiovascular aleatorizado cabeza a cabeza. Hasta contar con CVOT específicos para tirzepatida en obesidad sin diabetes, las decisiones deben separar eficacia ponderal de evidencia cardiovascular dura.

La evidencia cardiovascular y cardiometabólica más relevante se resume en la Tabla 4, diferenciando población, fármaco y desenlace primario.

Tabla 4. Ensayos cardiovasculares y cardiometabólicos: lectura cuantitativa uniforme.

Estudio	Población	Fármaco	Desenlace primario	Resultado principal
LEADER (Marso et al., 2016)	Diabetes tipo 2 con alto riesgo CV.	Liraglutida 1.8 mg.	MACE 3 puntos.	HR 0.87; reducción de muerte cardiovascular HR 0.78.
SUSTAIN 6 (Marso et al., 2016)	Diabetes tipo 2 con alto riesgo CV.	Semaglutida 0.5/1.0 mg SC.	MACE 3 puntos.	HR 0.74; señal relevante en evento vascular cerebral no fatal.
REWIND (Gerstein et al., 2019)	Diabetes tipo 2, riesgo CV amplio.	Dulaglutida 1.5 mg.	MACE 3 puntos.	HR 0.88; beneficio con gran proporción de prevención primaria.
PIONEER 6 (Husain et al., 2019)	Diabetes tipo 2 de alto riesgo.	Semaglutida oral.	Seguridad CV/no inferioridad.	HR 0.79, IC95% amplio; no diseñado principalmente para superioridad.
SOUL (McGuire et al., 2025)	Diabetes tipo 2 con ASCVD/ERC o ambas.	Semaglutida oral 14 mg.	MACE 3 puntos.	HR 0.86; confirma beneficio CV de semaglutida oral en alto riesgo.
SELECT (Lincoff et al., 2023)	ASCVD + IMC ≥ 27 kg/m ² sin diabetes.	Semaglutida 2.4 mg.	MACE 3 puntos.	6.5% vs 8.0%; HR 0.80; ARR 1.5%; NNT aproximado 67.
STEER (Wilson et al., 2026)	Vida real; ASCVD + sobrepeso/obesidad sin diabetes.	Semaglutida vs tirzepatida.	MACE en bases de datos.	Asociación observacional; útil para hipótesis, no para causalidad definitiva.

ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; CV: cardiovascular; SC: subcutánea.

Insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica y apnea obstructiva del sueño

En insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) y obesidad, los beneficios pueden ser mecánicos y metabólicos: menor volumen plasmático efectivo, menor presión intraabdominal, menor inflamación, mejor función muscular y menor restricción ventilatoria. STEP-HFpEF mostró que semaglutida 2.4 mg mejoró el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS), redujo peso y mejoró distancia de caminata de 6 minutos (Kosiborod et al., 2023). STEP-HFpEF DM confirmó beneficio en personas con diabetes tipo 2 (Kosiborod et al., 2024). SUMMIT extendió el concepto a tirzepatida y reportó menor desenlace compuesto de muerte cardiovascular o empeoramiento de insuficiencia cardiaca, además de mejoría sintomática y pérdida de peso (Packer et al., 2024).

En enfermedad renal crónica, “compuesto renal” no significa lo mismo en todos los ensayos. En FLOW, el desenlace primario incluyó progresión renal clínicamente relevante y muerte renal/cardiovascular en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica; semaglutida redujo el riesgo del compuesto (HR 0.76) (Mann et al., 2024). Esta evidencia no debe extrapolarse automáticamente a personas sin diabetes ni a todas las etiologías de enfermedad renal. En práctica, la reducción de albuminuria, presión arterial, peso y eventos cardiovasculares puede beneficiar el riñón, pero el seguimiento de filtrado glomerular, hidratación y fármacos concomitantes sigue siendo obligatorio.

equivalencia terapéutica para dolor articular con tirzepatida hasta contar con resultados publicados.

En síndrome de ovario poliquístico (SOP), el vínculo fisiopatológico incluye resistencia a insulina, hiperinsulinemia, adiposidad visceral, inflamación y

En apnea obstructiva del sueño, el índice de apnea-hipopnea (IAH/AHI) cuantifica eventos por hora. Una reducción clínicamente importante puede interpretarse como disminución ≥ 15 eventos/h, reducción $\geq 50\%$ o cambio de categoría de gravedad. SURMOUNT-OSA mostró reducciones sustanciales de AHI con tirzepatida en personas con obesidad y apnea obstructiva del sueño, con o sin presión positiva de vía aérea, apoyando que la pérdida de peso farmacológica puede modificar gravedad respiratoria (Malhotra et al., 2024). Aun así, no sustituye titulación de CPAP, evaluación de somnolencia, riesgo cardiovascular ni seguimiento por medicina del sueño. Los desenlaces en ICFEP, enfermedad renal crónica y apnea obstructiva del sueño se integran en la Tabla 5.

Osteoartritis de rodilla, síndrome de ovario poliquístico y límites de extrapolación

La osteoartritis de rodilla ilustra los beneficios mecánicos de la pérdida de peso: cada kilogramo de peso corporal perdido reduce la carga acumulada sobre rodilla durante marcha, y la menor adiposidad puede disminuir inflamación local y sistémica. STEP 9 evaluó semaglutida 2.4 mg en personas con obesidad y osteoartritis de rodilla, con reducción de peso - 13.7% vs -3.2% y mejoría superior del dolor medido por WOMAC (Bliddal et al., 2024). La evidencia con tirzepatida para osteoartritis todavía debe considerarse emergente: existen ensayos en curso, como STOP-KNEE OA, que evaluarán si la reducción ponderal con tirzepatida modifica progresión y necesidad de reemplazo articular (ClinicalTrials.gov, 2024). Por tanto, no debe afirmarse disfunción ovulatoria. La pérdida de peso puede mejorar regularidad menstrual, hiperandrogenismo y riesgo cardiometabólico. Sin embargo, la evidencia específica con semaglutida en mujeres con SOP proviene principalmente de estudios pequeños, abiertos o no controlados (Carmina et al.,

2023). La revisión debe ser cautelosa: estos datos no prueban beneficio reproductivo definitivo ni seguridad en búsqueda activa de embarazo. Toda mujer con potencial reproductivo requiere consejería anticonceptiva, suspensión antes de embarazo según ficha técnica y coordinación con ginecología/endocrinología reproductiva.

MASLD/MASH: área de alto interés, histología y terapias emergentes

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y su forma inflamatoria, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), representan uno de los campos más relevantes para terapias incretínicas. La pérdida de peso de 7-10% puede mejorar esteatosis e inflamación, y pérdidas mayores se asocian con mayor probabilidad de mejoría de fibrosis. No obstante, en ensayos de MASH los desenlaces deben leerse por histología: resolución de MASH sin empeoramiento de fibrosis y mejoría de fibrosis sin empeoramiento de MASH no son equivalentes. El ensayo fase 2 de semaglutida en NASH/MASH mostró resolución de esteatohepatitis sin empeoramiento de fibrosis superior a placebo, pero no logró mejoría significativa de fibrosis como desenlace confirmatorio (Newsome et al., 2021). ESSENCE, fase 3, fortaleció la evidencia al mostrar resolución de MASH sin empeoramiento de fibrosis en 62.9% vs 34.3% y mejoría de fibrosis sin empeoramiento de MASH en 36.8% vs 22.4% (Sanyal et al., 2025). Estos datos sugieren que semaglutida actúa sobre actividad inflamatoria

y, en menor grado, fibrosis; la magnitud de fibrosis puede requerir mayor duración o combinación terapéutica. SYNERGY-NASH es un ensayo fase 2b de tirzepatida en MASH con fibrosis. A 52 semanas, la resolución de MASH sin empeoramiento de fibrosis ocurrió en 44%, 56% y 62% con 5, 10 y 15 mg, frente a 10% con placebo; la mejoría de fibrosis sin empeoramiento de MASH ocurrió en alrededor de 51-55% vs 30% (Loomba et al., 2024). Esto sugiere potencial histológico importante, aunque aún se requiere confirmación fase 3 y desenlaces clínicos hepáticos duros. El campo no se limita a incretinas. Resmetirom, agonista selectivo del receptor beta de hormona tiroidea (THR-beta), recibió aprobación acelerada para adultos con NASH no cirrótica con fibrosis moderada a avanzada, con base en mejoría histológica de MASH y fibrosis (U.S. Food and Drug Administration, 2024). Su mecanismo principal es hepático: aumenta metabolismo lipídico intrahepático y reduce grasa hepática, sin depender primordialmente de saciedad. Survodutida, agonista dual glucagón/GLP-1, y retatrutida, agonista triple GIP/GLP-1/glucagón, representan estrategias emergentes que buscan combinar pérdida ponderal intensa, mayor gasto energético y reducción de grasa hepática (Sanyal et al., 2024; Jastreboff et al., 2023). La comparación conceptual es relevante: THR-beta actúa de manera más dirigida al hígado, mientras que incretinas y agonistas múltiples operan sobre peso, apetito, glucosa, grasa ectópica y posiblemente inflamación. La Tabla 6 resume los principales desenlaces histológicos y los mecanismos de terapias en MASH/MASLD y fármacos emergentes.

Tabla 6. MASH/MASLD y terapias emergentes: desenlaces histológicos y mecanismo.

Intervención/estudio	Fase/población	Desenlace principal	Resultado cuantitativo	Comentario
Semaglutida fase 2 (Newsome et al., 2021)	NASH/MASH con fibrosis.	Resolución de NASH sin empeorar fibrosis.	59% vs 17%; fibrosis no mejoró significativamente.	Señal fuerte en actividad inflamatoria, menos clara en fibrosis.
SYNERGY-NASH tirzepatida (Loomba et al., 2024)	Fase 2b; MASH con fibrosis F2-F3; 52 semanas.	Resolución de MASH sin empeorar fibrosis.	44/56/62% vs 10%; fibrosis mejoró 55/51/51% vs 30%.	Prometedor; falta fase 3 y desenlaces hepáticos duros.
ESSENCE semaglutida (Sanyal et al., 2025)	Fase 3; MASH con fibrosis.	Resolución de MASH y fibrosis.	Resolución MASH 62.9% vs 34.3%; fibrosis 36.8% vs 22.4%.	Consolida evidencia fase 3 para semaglutida.
Resmetirom (U.S. Food and Drug Administration, 2024)	THR-beta; NASH no cirrótica con fibrosis moderada-avanzada.	Histología hepática.	Resolución MASH y mejoría de fibrosis superiores a placebo.	Mecanismo hepático directo; aprobado de forma acelerada por FDA.
Survodutida (Sanyal et al., 2024)	Dual glucagón/GLP-1; fase 2.	Mejoría/resolución de MASH sin empeorar fibrosis.	Aproximadamente 47-62% vs 14% placebo.	Potencial por pérdida de peso y agonismo glucagón.
Retatrutida (Jastreboff et al., 2023)	Triple GIP/GLP-1/glucagón; fase 2 en obesidad.	Peso corporal.	Pérdida de peso hasta aproximadamente 24% a 48 semanas.	Promete alta eficacia; aún no es terapia aprobada para MASH.

MASH: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica; THR-beta: receptor beta de hormona tiroidea.

Recuperación ponderal tras suspensión y necesidad de plan de mantenimiento

La recuperación de peso al suspender terapia no debe interpretarse como fracaso individual, sino como expresión de la fisiología adaptativa de la obesidad crónica: aumento de apetito, reducción del gasto energético, cambios hormonales

compensatorios y retorno de señales hedónicas. STEP 1 extension documentó recuperación de peso y reversión parcial de marcadores cardiometabólicos tras retirar semaglutida (Wilding et al., 2022). La revisión sistemática y metaanálisis de West et al. confirmó que la recuperación ponderal después de cesar medicamentos para control de peso

es un fenómeno consistente en múltiples intervenciones (West et al., 2026).

La consecuencia práctica es que toda prescripción debe iniciar con una estrategia de continuidad: objetivo de pérdida ponderal, criterios de respuesta a 3-6 meses, plan de mantenimiento, entrenamiento de fuerza, proteína, monitoreo de síntomas, acceso económico y posibilidad de reducción de dosis o intervalos sólo bajo supervisión. Prescribir incretinas como “ciclo corto estético” favorece rebote, pérdida de masa magra, frustración terapéutica y exposición a productos irregulares.

Recomendaciones prácticas de prescripción y manejo de eventos adversos

Las guías recientes de la American Diabetes Association sobre tratamiento farmacológico de obesidad enfatizan selección individualizada, toma de decisiones compartida, evaluación de comorbilidades, monitorización de eficacia y seguridad, y preferencia por agentes con mayor eficacia y beneficio cardiometabólico cuando estén indicados (American Diabetes Association Professional Practice Committee for Obesity, 2026). La prescripción debe documentar IMC en kg/m², cintura, presión arterial, HbA1c/glucosa, lípidos, función renal, función hepática, síntomas gastrointestinales, antecedentes de pancreatitis, litiasis biliar, gastroparesia, trastorno de la conducta alimentaria, embarazo/plan reproductivo y fármacos hipoglucemiantes concomitantes.

Los eventos gastrointestinales son los más frecuentes: náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal. La estrategia base es titulación lenta, educación alimentaria, porciones pequeñas, evitar comidas grasosas, hidratación y no escalar dosis ante síntomas moderados o severos. Si hay vómito persistente, intolerancia oral, dolor abdominal intenso, datos de pancreatitis, deshidratación u oliguria, debe suspenderse temporalmente y valorar laboratorio. Las fichas técnicas de semaglutida y tirzepatida advierten riesgo de lesión renal aguda por depleción de volumen secundaria a síntomas gastrointestinales (Novo Nordisk, 2025; Eli Lilly and Company, 2025).

La hipoglucemia se concentra en pacientes que usan insulina o sulfonilureas. En personas con HbA1c cercana a meta, glucosas en ayuno bajas o reducción importante de ingesta, es razonable reducir insulina basal 10-20% al iniciar GLP-1RA/coagonista y ajustar cada 1-2 semanas con automonitoreo o sensor. Si usa insulina prandial, puede requerirse reducción inicial 20-30% y ajustes mayores si disminuye la ingesta. Las sulfonilureas deben reducirse 50% o suspenderse si hay HbA1c cercana a meta, adulto mayor, enfermedad renal crónica o hipoglucemias previas. Estas recomendaciones se sustentan en fichas técnicas y consensos

prácticos sobre reducción de hipoglucemiantes al iniciar GLP-1RA (Novo Nordisk, 2025; Eli Lilly and Company, 2025; Herron et al., 2024).

En adultos mayores o pacientes con enfermedad renal crónica, diuréticos, inhibidores SGLT2 o bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, conviene documentar creatinina, filtrado glomerular estimado y electrolitos antes de iniciar y tras síntomas significativos. Se debe indicar hidratación individualizada; en ausencia de restricción hídrica, suele proponerse 1.5-2 L/día, con solución de rehidratación oral si vómito/diarrea. Si hay enfermedad cardíaca o renal avanzada, el volumen debe individualizarse. Las “sick day rules” pueden incluir pausa temporal de incretina y revisión de diuréticos/SGLT2/IECA/ARA-II durante vómito, diarrea, fiebre o baja ingesta, siguiendo protocolos locales.

La pérdida de masa magra es una preocupación transversal, documentada en análisis de composición corporal y revisiones de la clase farmacológica (Karakasis et al., 2025). En adultos sin enfermedad renal crónica avanzada, se puede indicar proteína 1.2-1.6 g/kg/día, preferentemente calculada sobre peso objetivo, peso ajustado o peso ideal en obesidad severa, no sobre peso real extremo. En enfermedad renal crónica G3-G5 no dialítica, KDIGO recomienda alrededor de 0.8 g/kg/día y evitar ingesta alta >1.3 g/kg/día; el cálculo debe individualizarse con peso ideal/ajustado y nutrición clínica, especialmente si existe sarcopenia, hipoalbuminemia o catabolismo (KDIGO CKD Work Group, 2024). En diálisis, los requerimientos suelen ser mayores y deben definirse con nefrología/nutrición.

El entrenamiento de fuerza debe prescribirse como medicamento no farmacológico. Un esquema mínimo práctico es 2-3 sesiones por semana, en días no consecutivos, con 8-10 ejercicios multiarticulares o por grupos musculares mayores, 1-3 series de 8-12 repeticiones, progresando carga cuando el paciente complete repeticiones con técnica adecuada. En adultos mayores o fragilidad, iniciar con 10-15 repeticiones, bandas elásticas, ejercicios sentado-de pie, balance y prevención de caídas; puede agregarse caminata o ejercicio aeróbico según capacidad (Deutz et al., 2014; World Health Organization, 2020).

Los cambios del gusto también deben anticiparse. Algunos pacientes refieren disgeusia, reducción del deseo por alimentos grasos o dulces, aversión alimentaria, náusea condicionada o cambios en preferencias. Aunque suele ser leve, puede reducir ingesta proteica y favorecer desnutrición relativa; por ello debe preguntarse activamente en cada titulación.

El abordaje práctico de eventos adversos y ajustes farmacológicos concomitantes se resume en la Tabla 7.

Tabla 7. Manejo práctico de eventos adversos y ajustes concomitantes.

Problema	Prevención	Intervención concreta	Cuándo pausar/derivar
Náusea/vómito	Escalamiento lento; porciones pequeñas; evitar grasa/alcohol; no escalar con síntomas.	Mantener dosis 4-8 semanas más; antiemético corto si necesario; hidratación oral.	Vómito >24 h, intolerancia oral, dolor abdominal intenso, hipotensión, oliguria o sospecha de pancreatitis.
Diarrea/deshidratación	Educación de signos de alarma; revisar diuréticos/SGLT2/IECA/AR A-II.	Solución de rehidratación oral; creatinina/electrolitos si adulto mayor, ERC o síntomas persistentes.	Hipotensión, síncope, deterioro renal, diarrea severa o sangre.
Estreñimiento	Fibra progresiva, agua, movilidad; revisar opioides/anticolinérgicos.	Polietilenglicol o laxante osmótico si no contraindicado; ajustar dosis si severo.	Dolor severo, distensión marcada, vómito, ausencia de evacuación/gases.
Hipoglucemia con insulina	Revisar HbA1c, ayunos y patrón de ingesta antes de iniciar.	Reducir basal 10-20% si HbA1c cerca de meta; reducir prandial 20-30% si baja ingesta; monitorizar.	Hipoglucemia recurrente o severa; ajustar de forma prioritaria.
Sulfonilurea	Evitar en adulto mayor/ER avanzada si es posible.	Reducir 50% o suspender si HbA1c cerca de meta o hipoglucemia previa.	Cualquier hipoglucemia documentada debe obligar a reevaluar.
Pérdida de masa magra	Proteína y fuerza desde el inicio; medir cintura y fuerza funcional.	Proteína 1.2-1.6 g/kg/día si no ERC avanzada; fuerza 2-3 veces/semana.	Sarcopenia, fragilidad, hipoalbuminemia o pérdida rápida >1% peso/semana.
ERC no dialítica	eGFR/electrolitos basal; evitar deshidratación.	Proteína alrededor de 0.8 g/kg/día, peso ideal/ajustado; nutrición clínica.	Caída de eGFR, hiperpotasemia, bajo consumo o síntomas urémicos.
Disgeusia/aversión	Preguntar desde primera titulación.	Reforzar fuentes proteicas toleradas, higiene oral, fraccionamiento.	Pérdida de ingesta, vómito condicionado o datos de trastorno alimentario.
Litiasis biliar/pancreatitis	Identificar antecedentes; educar dolor en hipocondrio/epigastrio.	Valorar PFH, lipasa e imagen si clínica compatible.	Suspender y derivar si pancreatitis o colecistitis probable.

Discusión: cómo leer el campo sin sobredimensionar la evidencia

La evidencia de incretinas no debe reducirse a “cuánto peso baja” un fármaco. La utilidad clínica depende de cuatro preguntas: quién fue incluido, qué desenlace fue primario, qué magnitud absoluta se obtuvo y qué riesgos se asumieron. Semaglutida cuenta con evidencia robusta de obesidad, diabetes, prevención secundaria cardiovascular sin diabetes, ICfEp, enfermedad renal en diabetes y MASH; tirzepatida muestra mayor eficacia ponderal promedio y evidencia creciente en diabetes, obesidad, apnea del sueño, ICfEp y

MASH; liraglutida y dulaglutida son esenciales para entender antecedentes cardiovasculares y evolución de clase.

La estandarización de tablas cuantitativas resuelve una debilidad frecuente de revisiones narrativas: describir algunos ensayos con porcentajes y otros sólo con adjetivos. En esta versión, los estudios se presentan con objetivo primario y resultado numérico siempre que está disponible. Aun así, la comparación entre fármacos debe ser prudente. Las diferencias de población, duración, intervención conductual, comorbilidades, dosis alcanzada y discontinuación impiden inferencias indirectas fuertes. Por ello, la superioridad sólo se afirma cuando existe comparación directa aleatorizada.

El principal mensaje de salud pública es que estos medicamentos no son productos estéticos intercambiables ni suplementos. Requieren diagnóstico, indicación, selección de fármaco, titulación, monitoreo, educación nutricional, plan de actividad física, vigilancia renal/metabólica y prevención de uso de formulaciones irregulares. En manos no capacitadas, el riesgo no es sólo náusea: es hipoglucemia por falta de ajuste, lesión renal por deshidratación, pérdida de masa magra, rebote ponderal, retraso diagnóstico de patología abdominal y uso durante embarazo o contraindicaciones.

Limitaciones de esta revisión

Esta es una revisión narrativa, no sistemática. No se realizó búsqueda reproducible con doble extracción independiente ni evaluación formal de riesgo de sesgo ensayo por ensayo. Tampoco se hizo metaanálisis ni comparación indirecta en red.

Algunas cifras pueden variar por análisis estimando, población por protocolo, intención a tratar, dosis alcanzada o publicaciones secundarias. La intención fue proporcionar una síntesis clínica rigurosa, cuantitativa y útil para práctica endocrinológica, no establecer jerarquías definitivas fuera de comparaciones directas

CONCLUSIÓN

Las terapias incretínicas y coagonistas han transformado el tratamiento de la obesidad metabólica y sus complicaciones. Su prescripción racional requiere entender la evolución histórica desde liraglutida y dulaglutida hasta semaglutida, tirzepatida y terapias emergentes; conocer los ensayos que sustentan cada indicación; distinguir desenlaces sustitutos, histológicos y clínicos duros; y anticipar eventos adversos con un plan de seguimiento. La revisión narrativa es apropiada para integrar mecanismos, ensayos pivotaes, estudios de vida real y recomendaciones prácticas, siempre que los datos cuantitativos se presenten de manera uniforme y que las limitaciones metodológicas se declaren con claridad.

En la práctica clínica, estos fármacos deben verse como tratamiento de enfermedad crónica y no como intervención cosmética transitoria. La eficacia máxima se obtiene cuando se combinan con evaluación clínica, nutrición suficiente, entrenamiento de fuerza, ajuste de hipoglucemiantes, prevención de deshidratación y seguimiento longitudinal. El reto editorial y clínico no es sólo describir nuevos porcentajes de pérdida de peso, sino formar prescriptores capaces de usar estas terapias con precisión, seguridad y responsabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:5. doi:10.1186/s41073-019-0064-8.

Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.

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

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.* 2021;325(14):1403-13.

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.* 2021;325(14):1414-25.

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;28(10):2083-91.

Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(2):138-50.

Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-16.

Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2025. doi:10.1056/NEJMoa2416394.

Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, et al. Semaglutide vs

tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Intern Med.* 2024;184(9):1056-64. doi:10.1001/jamainternmed.2024.2525.

Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971-84.

Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10402):613-26.

Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes, in an East Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(3):193-206. doi:10.1016/S2213-8587(22)00008-0.

Mu Y, Bao X, Eliaschewitz FG, Hansen MR, Kim BT, Koroleva A, et al. Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg for weight management in a predominantly East Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(3):184-95. doi:10.1016/S2213-8587(23)00388-1.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.

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

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. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30.

Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and

cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51.

McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield J, Emerson SS, Inzucchi SE, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2025. doi:10.1056/NEJMoa2501006.

Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-32.

Wilson L, Zhao Z, Divino V, et al. Semaglutide and tirzepatide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity in the real world: STEER. *Diabetes Obes Metab.* 2026. doi:10.1111/dom.70436.

Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069-84.

Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1394-407.

Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2024;391(22):2122-35.

Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391(11):1093-1105.

Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med.* 2024;391:1193-1205.

Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, le Roux CW, et al. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2024;391(17):1573-83.

ClinicalTrials.gov. Subcutaneous tirzepatide once-weekly in patients with obesity and knee osteoarthritis (STOP-KNEE OA). NCT06191848.

Carmina E, Longo RA, Rini GB. Semaglutide treatment of excessive body weight in obesity associated with polycystic ovary syndrome. *J Clin Med.* 2023;12(18):5921.

Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-24.

Loomba R, Neutel J, Mohseni R, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(21):1968-81.

Sanyal AJ, Ratzliff V, Loomba R, Harrison SA, Abdelmalek MF, Alkhouri N, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2025;392(2):111-23.

U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for patients with liver scarring due to fatty liver disease. 2024.

Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. *N Engl J Med.* 2024.

Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity. *N Engl J Med.* 2023;389:514-26.

Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:1553-64.

World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.

West S, Scragg J, Aveyard P, Oke JL, Willis L, Haffner SJP, et al. Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2026;392:e085304. doi:10.1136/bmj-2025-085304.

American Diabetes Association Professional Practice Committee for Obesity. Pharmacologic treatment of obesity in adults: Standards of Care in Overweight and Obesity. *Diabetes Obes Cardiometab Care.* 2026;1-32. doi:10.2337/doci25-0008.

Novo Nordisk. Wegovy (semaglutide) injection prescribing information. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; updated 2025.

Eli Lilly and Company. Zepbound (tirzepatide) injection prescribing information. Indianapolis, IN: Eli Lilly; updated 2025.

Herron E, Foreman A, Sullivan SD, et al. Reducing or discontinuing insulin or sulfonylurea when initiating a GLP-1 receptor agonist. *J Am Pharm Assoc.* 2024.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.

Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014;33(6):929-36.

Karakasis P, Patoulas D, Fragakis N, Mantzoros CS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual agonists on body composition: systematic review and network meta-analysis. *Metabolism.* 2025;164:156113.