TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA



EFICACIA COMPARATIVA DE LOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 Y LA OBESIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Nombre del Tutor Clínico: Cristina López de la Torre
Servicio Tutor Clínico: Bioética
Tutor Metodológico: Rocío Queipo Matas
Nombre del Alumno: Carlota Serrano Martínez
Hospital Universitario Infanta Sofía

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecerles a mis padres la oportunidad de estudiar Medicina, por vuestro apoyo y confianza a lo largo de la carrera. Gracias también por vuestra confianza ciega en mí, y animarme siempre a seguir adelante, sobre todo en los momentos más difíciles de la carrera. Sin vosotros esto no habría sido posible y es el mejor regalo que me podríais haber hecho.

A mi abuela, por su cariño y apoyo constante.

A mi hermano, por haber sido un ejemplo de constancia y excelencia, inspirándome a lo largo de toda la carrera

A Lulo, Cristina y Alba, por acompañarme durante estos seis años, por su paciencia, su apoyo constante y por haber hecho este recorrido mucho más llevadero, siendo lo mejor que me llevo de esta etapa.

A mis amigas del colegio, por haber estado siempre a mi lado y por regalarme algunos de los mejores recuerdos de esta etapa.

A Marta y Reyes, quienes me han acompañado desde el inicio de esta carrera, me han apoyado en cada momento, y han sido una parte fundamental de estos años.

Y a Mahou, por su compañía fiel durante todos estos años y por hacer más reconfortantes los momentos de estudio y descanso.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS 2
RESUMEN 4
PALABRAS CLAVE 4
ABSTRACT 5
INTRODUCCIÓN 6
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 8
MATERIAL Y MÉTODOS 9
DISEÑO DE ESTUDIO 9
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD 9
ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA 10
PROCESO DE SELECCIÓN 11
VARIABLES 12
SÍNTESIS DE DATOS 14
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES 16
RESULTADOS 16
3. Resultados de la síntesis narrativa *16*
3.1 Control glucémico *17*
3.1.2 Glucemia en ayunas y posprandial *18*
3.2 Peso corporal y composición corporal *18*
3.2.1 Otros parámetros metabólicos *20*
3.3 Resultados cardiovasculares *20*
3.4 Resultados renales *21*
3.4.1 Seguridad y tolerabilidad *21*
DISCUSIÓN 22
CONCLUSIÓN 27
BIBLIOGRAFIA 29
ANEXOS 36

RESUMEN

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los agonistas duales GIP/GLP-1 han emergido como una estrategia terapéutica eficaz en el manejo de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de este trabajo fue analizar la evidencia disponible sobre sus efectos en el control glucémico, el peso corporal y los resultados cardiometabólicos.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios relevantes publicados en bases de datos biomédicas. La población de estudio incluyó adultos con obesidad, sobrepeso o diabetes tipo 2. Las variables analizadas fueron la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el peso corporal, parámetros metabólicos adicionales, resultados cardiovasculares y renales, así como la seguridad y tolerabilidad. La recogida de datos se realizó mediante un proceso de selección sistemático con criterios de inclusión y exclusión predefinidos, y el análisis se llevó a cabo mediante síntesis narrativa de los resultados. Los resultados muestran que los agonistas del receptor GLP-1 producen reducciones significativas de HbA1c y del peso corporal, destacando semaglutida y tirzepatida. Asimismo, estos fármacos han demostrado beneficios cardiovasculares, incluyendo la reducción de eventos cardiovasculares mayores, así como efectos favorables sobre parámetros renales. La tirzepatida presenta mayor eficacia en la pérdida de peso, probablemente debido a su mecanismo dual.

En conclusión, los agonistas del receptor GLP-1 y los agonistas duales GIP/GLP-1 constituyen una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2, con beneficios adicionales a nivel cardiovascular y metabólico. No obstante, se requieren más estudios a largo plazo para evaluar su impacto en diferentes poblaciones y su sostenibilidad en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE:

Agonistas GLP-1, tirzepatida, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, pérdida de peso, riesgo cardiovascular

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and dual GIP/GLP-1 agonists have emerged as an effective therapeutic strategy for the management of obesity and type 2 diabetes mellitus. The aim of this study was to analyze the available evidence regarding their effects on glycemic control, body weight, and cardiometabolic outcomes.

A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. Randomized clinical trials, meta-analyses, and relevant studies from biomedical databases were included. The study population comprised adults with obesity, overweight, or type 2 diabetes. The variables analyzed included glycated hemoglobin (HbA1c), body weight, additional metabolic parameters, cardiovascular and renal outcomes, as well as safety and tolerability. Data collection was performed through a systematic selection process using predefined inclusion and exclusion criteria, and results were analyzed through narrative synthesis. The findings show that GLP-1 receptor agonists significantly reduce HbA1c and body weight, with particularly notable effects observed with semaglutide and tirzepatide. These drugs also demonstrated cardiovascular benefits, including a reduction in major adverse cardiovascular events, as well as favorable renal outcomes. Tirzepatide showed greater weight loss efficacy, likely due to its dual mechanism of action.

In conclusion, GLP-1 receptor agonists and dual GIP/GLP-1 agonists represent an effective therapeutic option for obesity and type 2 diabetes, with additional cardiometabolic benefits. However, further long-term studies are needed to assess their impact across different populations and their sustainability in clinical practice.

KEY WORDS:

GLP-1 receptor agonists, tirzepatide, obesity, type 2 diabetes mellitus, weight loss, cardiovascular risk

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 y la obesidad representan problemas de salud pública global con alta morbilidad y mortalidad. Los análogos de GLP-1 han emergido como una estrategia terapéutica innovadora que no solo mejora el control glucémico, sino que también promueve la pérdida de peso y reduce el riesgo cardiovascular en algunos estudios. Sin embargo, la gran variedad de fármacos disponibles hace necesario comparar su eficacia y perfil de seguridad de manera sistemática para orientar la práctica clínica y optimizar la selección del tratamiento individualizado.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglucemia sostenida, generalmente causada por resistencia a la insulina en tejidos periféricos y secreción insuficiente de insulina por células β pancreáticas para incrementar su secreción de insulina en respuesta al aumento de glucosa en sangre[1]. En la DM2, la insulina no actúa con la eficacia necesaria, lo que lleva a una elevación de la glucosa plasmática tanto en ayunas como tras comidas, con un daño progresivo de órganos y sistemas. Además, la acumulación excesiva de grasa, especialmente visceral, es considerada como un factor etiológico y de empeoramiento pues contribuye a la inflamación crónica y dificulta la acción de la insulina, agravando el control glucémico[2].

El impacto clínico de esta combinación de DM2 y obesidad es significativo: altos índices de morbilidad cardiovascular, daño renal, dislipidemia, hipertensión, y una reducción importante de la calidad de vida. El tratamiento convencional combina cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio) con tratamiento farmacológico como metformina, sulfonilureas, inhibidores de la DPP-4 o insulina, pero es frecuente que no se logre un control óptimo o que se presenten efectos adversos, especialmente cuando la obesidad no se corrige o empeora[3]. De ahí que se haya puesto interés creciente en terapias que aborden simultáneamente la hiperglucemia y la obesidad.

El creciente desarrollo de análogos de GLP-1 ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas para el manejo simultáneo de la diabetes tipo 2 y la obesidad, permitiendo no solo un mejor control glucémico sino también una reducción significativa del peso corporal[1,4]. Diversos estudios clínicos han demostrado que, aunque todos los análogos de GLP-1 comparten mecanismos similares, como la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa y la supresión del glucagón, existen diferencias cuantitativas importantes en su eficacia[5]. Estas diferencias se reflejan en la magnitud de la reducción de HbA1c, en los cambios en la glucemia en ayunas y posprandial, así como en la pérdida de peso y la redistribución de la grasa corporal, evidenciando que la elección del análogo adecuado puede tener implicaciones clínicas

significativas[6].

Para evaluar los efectos de los tratamientos en estos pacientes, se utilizan varias variables clínicas que permiten medir distintos aspectos del control metabólico. Una de las más importantes es la hemoglobina glicada (HbA1c), que refleja el promedio de glucosa en sangre durante los últimos dos-tres meses, siendo marcador fundamental de riesgo para complicaciones microvasculares y macrovasculares[7]. Otra variable crítica es la glucemia en ayunas (FPG, *fasting plasma glucose*), que informa sobre el nivel basal de glucosa del organismo, así como la glucemia posprandial, que permite medir los picos tras la ingesta, ambos indicadores del control glucémico diario[8].

En lo que respecta al peso, se estudia el peso corporal total, generalmente convertido en índice de masa corporal (IMC), para ver cuánto se reduce el exceso de masa en respuesta al tratamiento[4]. Pero no basta con la masa corporal total: la distribución de grasa, especialmente la grasa visceral frente a la grasa subcutánea, y también la grasa ectópica, por ejemplo la acumulación de grasa hepática, son cruciales porque la grasa visceral está más directamente implicada en la resistencia a la insulina, la dislipidemia y riesgo cardiovascular[10]. Adicionalmente, la circunferencia de cintura suele usarse como medida simple de obesidad abdominal.

Otros marcadores metabólicos, como lípidos séricos (colesterol LDL, HDL, triglicéridos), presión arterial, y medidas de resistencia insulínica (por ejemplo HOMA-IR) o dosis de insulina en pacientes insulinodependientes, también se consideran para valorar eficacia global[11].

Dentro de este contexto, los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) han emergido como una clase terapéutica con doble beneficio: ayudan a disminuir los niveles de glucosa y al mismo tiempo promueven la pérdida de peso y mejoran varios factores metabólicos asociados. Estos fármacos promueven la secreción de insulina dependiente de glucosa, reducen la liberación de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico y aumentan la sensación de saciedad[11,12].

Existen distintos fármacos en esta familia (exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida, lixisenatida, y más recientemente tirzepatida, que además combina acción de otros péptidos) con diferencias en su potencia, duración de acción, vía de administración y perfil de efectos adversos[12].
Respecto a la eficacia, estudios recientes muestran que los GLP-1 RA reducen la HbA1c en valores de aproximadamente 0,7 % en adultos con obesidad con o sin DM2, y que también

disminuyen la glucemia en ayunas (por ejemplo, ~1,00 mmol/L) comparado con placebo o tratamientos convencionales[1,5]. En pacientes con DM2 y obesidad que no responden adecuadamente a metformina, comparaciones directas entre análogos de GLP-1 y otras clases, como los inhibidores de SGLT-2, indican que los análogos de GLP-1 producen mayores reducciones de HbA1c, algunas reducciones de glucemia posprandial y pérdidas de peso más importantes, aunque a costa de mayor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales[3,5].

Otro estudio observacional con seguimiento de hasta dos años encontró que en pacientes tratados con análogos de GLP-1, comparados con otros tratamientos de segunda línea, hubo reducciones de IMC de alrededor de 1,0 a 1,1 kg/m², disminuciones de HbA1c ~0,6 % y de glucemia en ayunas significativas[4]. Además, un metanálisis de red muy reciente que incluye más de 40 ensayos clínicos con pacientes con DM2 y sobrepeso u obesidad encontró que ciertos análogos como tirzepatida se destacan por las mayores reducciones tanto en glucosa como en peso corporal (por ejemplo, pérdidas de peso cercanas a los −9–10 kg o más, dependiendo de dosis y duración del tratamiento), mientras que otros presentan eficacia moderada[6].

El examen comparativo de los diferentes ensayos clínicos facilita reconocer tendencias de eficacia de los análogos de GLP-1 y ajustar las recomendaciones terapéuticas de acuerdo con las particularidades de cada paciente, como el índice de masa corporal, la progresión de la enfermedad y la presencia de otras condiciones médicas.

Finalmente, la evidencia sugiere que la eficacia de los análogos de GLP-1 no solo se limita a la glucosa y al peso, sino que también impacta en parámetros metabólicos adicionales, como el perfil lipídico, la presión arterial y la necesidad de insulina en pacientes tratados[5,11]. Esta multifuncionalidad convierte a los análogos de GLP-1 en una herramienta terapéutica versátil, aunque la comparación sistemática de sus efectos permite identificar cuáles agentes ofrecen ventajas comparativas en distintos escenarios clínicos[6]. Por ello, la presente revisión sistemática busca consolidar la evidencia disponible, evaluar las diferencias de eficacia entre los distintos fármacos y aportar información que facilite decisiones clínicas más informadas y personalizadas en distintos subgrupos de pacientes.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: Existen diferencias en la eficacia entre los distintos análogos de GLP-1 en el control glucémico y la pérdida de peso en pacientes con DM2 y obesidad.

Objetivo principal:

1. Sintetizar la evidencia científica disponible sobre el impacto de los distintos análogos de GLP-1 en el control glucémico y la pérdida de peso en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.

Objetivos secundarios:

1. Describir los efectos de los análogos de GLP-1 sobre la hemoglobina glicada (HbA1c), la glucemia en ayunas y posprandial.
2. Resumir los cambios en el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura.
3. Identificar los resultados relacionados con la redistribución de la grasa corporal (visceral, subcutánea y hepática).
4. Recopilar los hallazgos sobre otros parámetros metabólicos relevantes, como lípidos séricos, presión arterial y dosis de insulina.
5. Evaluar los efectos cardiovasculares y renales.
6. Evaluar el perfil de seguridad y los efectos adversos reportados en los estudios sobre los distintos análogos de GLP-1.
7. Se evaluará la calidad metodológica mediante las siguientes herramientas: RoB 2.0 (Cochrane) y ROBINS-I (Cochrane).

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Este estudio se plantea como una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las directrices PRISMA 2020. Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica para evaluar el impacto de los distintos análogos de GLP-1 en el control de hemoglobina glicada (HbA1c), glucemia, peso corporal y marcadores metabólicos.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La recopilación de artículos se realizó en septiembre de 2025 y marzo de 2026, revisando aquellos artículos publicados en los últimos 10 años, seleccionando aquellos que cumplen con los siguientes criterios de inclusión y exclusión

Tabla 01: Criterios de elegibilidad

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Tipo de Estudio: Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).	**Datos Incompletos:** Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Literatura gris.
Población: Adultos (≥18 años) con diagnóstico de diabetes tipo 2 u obesidad (IMC ≥30 kg/m²).	**Poblaciones No Pertinentes:** Estudios en población pediátrica (<18 años) o gestantes.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Intervención: Tratamiento con análogos de GLP-1 (liraglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida, lixisenatida).	**Intervenciones No Comparables:** Estudios en los que GLP-1 se combina con fármacos experimentales no disponibles en práctica clínica.
Comparadores: Placebo, tratamiento estándar (metformina, insulina basal, inhibidores SGLT2) o comparación entre análogos de GLP-1.	**Duplicación de Datos:** Estudios que replican resultados presentados previamente en otras publicaciones.
Desenlaces: Cambio en HbA1c, pérdida de peso (kg o %), cambios metabólicos, beneficios cardiovasculares, efectos adversos, abandono del tratamiento.	**Fuera de Tema:** Estudios que no analizan tratamientos con análogos de GLP-1.
Idioma: Publicados en inglés o español.	**Sin Acceso a Texto Completo:** Estudios cuyo texto completo no está disponible.
Fecha de Publicación: Estudios publicados en los últimos 10 años.	**Fuera de Intervalo Temporal:** Publicaciones previas al periodo definido.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de fase III pertenecientes a los programas STEP, SURMOUNT, SCALE y SELECT, por considerarse el nivel de evidencia más alto para la evaluación de eficacia y seguridad de intervenciones farmacológicas.

Adicionalmente, se aceptaron estudios post hoc derivados de ensayos clínicos, subanálisis, estudios mecanísticos y comparaciones indirectas entre agonistas del receptor GLP-1, con el objetivo de ampliar la comprensión de los efectos clínicos y fisiopatológicos de estos fármacos en diferentes poblaciones.

Esta estrategia de inclusión permite una visión global de la eficacia comparativa de los agonistas del receptor GLP-1, aunque a expensas de una heterogeneidad metodológica que debe considerarse en la interpretación de los resultados.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Las principales fuentes de información para dicha selección se iniciaron por la búsqueda electrónica en diferentes bases de datos como PubMed/MEDLINE y Web of Science.

Con el propósito de garantizar la exhaustividad y precisión en la recuperación de información, la estrategia de búsqueda se estructuró mediante la definición de términos clave**,** descriptores MeSH, como “GLP-1 receptor agonists”, “liraglutide”, “semaglutide”, “dulaglutide”, “exenatide”, “type 2 diabetes”, “obesity”, “weight loss”, “HbA1c” junto con operadores booleanos (AND / OR) y filtros específicos en cada una de las bases de datos seleccionadas. Este enfoque permitió optimizar la búsqueda y asegurar la identificación de artículos relevantes para el desarrollo del presente estudio. El periodo de búsqueda se realizó en septiembre de 2025, finalizando en marzo 2026.

Para la búsqueda en PubMed/MEDLINE (National Center for Biotechnology Information) se

elaboró una lista de términos MeSH relacionados con el tema de investigación, entre los que destacan: *“GLP-1 receptor agonists”, ``liraglutide´´, ``semaglutide”, ``Type 2 Diabetes Mellitus´´ ``obesity´´, ``weight loss´´,``HbA1c´´, ``Treatment Outcome´´*. Estos términos se combinaron con operadores booleanos (AND/OR) para construir cadenas de búsqueda que abarcaran el tema de estudio.

Para la búsqueda en Web of Science, se aplicaron la misma lista de términos MeSH y los mismos filtros de inclusión y exclusión, así como el uso de palabras clave como ``diabetes type 2´´o ``obesity´´ en filtros de búsqueda.

Tabla 02: Fuentes de información

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Número de resultados	Fecha de búsqueda
PubMed / Medline	("GLP-1 Receptor Agonists" OR "Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists" OR liraglutide OR semaglutide OR exenatide OR dulaglutide) AND ("Type 2 Diabetes Mellitus" OR obesity) AND ("Weight Loss" OR HbA1c OR "Treatment Outcome")	5.292	28 Marzo de 2026
Web of Science	("GLP-1 Receptor Agonists" OR "Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists" OR liraglutide OR semaglutide OR exenatide OR dulaglutide) AND ("Type 2 Diabetes Mellitus" OR obesity) AND ("Weight Loss" OR HbA1c OR "Treatment Outcome")	4.735	28 Marzo de 2026

PROCESO DE SELECCIÓN

La búsqueda se planteó en dos conceptos principales:

1. Análogos de GLP-1 y control glucémico y peso en diabetes mellitus tipo 2**.**
2. Análogos de GLP-1 y control del peso/obesidad

Para PubMed/ Medline se encontró un total de 5.292. En Web of Science se encontró un total de 4.735 En total, se encontraron 10.027. A este total de artículos se le fueron aplicando los filtros según los criterios establecidos en cada base de datos, los que eran posibles, que fueron los siguientes:

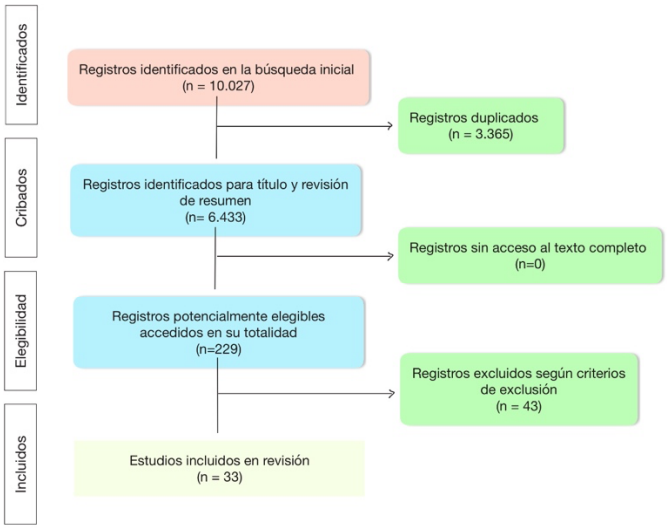
En PubMed**:** se seleccionaron únicamente documentos que tuvieran resúmenes y texto completo, estuvieran redactados en inglés o español, y publicados en los últimos 10 años, realizados en humanos y mayores de 18 años y ensayos clínicos. De esta manera, quedaban 222 artículos.

En Web of Science se aplicaron los mismos filtros de búsqueda que para PubMed/Medline, en total quedaban 7 artículos.

Tras la lectura de los títulos y resúmenes, se seleccionaron aquellos artículos que mejor se adaptaban a los criterios de inclusión y exclusión definidos para esta revisión sistemática (tipo de estudio, población, intervención, comparadores, desenlaces y calidad metodológica). Posteriormente, se compararon los resultados obtenidos de cada base de datos para eliminar los duplicados.

De esta manera, tras la selección de artículos para el estudio, quedan 33 publicaciones incluidas en esta revisión sistemática.

Figura 01. Diagrama Prisma



VARIABLES

Variables de la intervención (GLP-1 RA):

Tipo de análogo de GLP-1: exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida, lixisenatida, tirzepatida.

Dosis y vía de administración: dosis específica (mg/µg), frecuencia (diaria o semanal) y vía (subcutánea, oral).

Duración del tratamiento: expresada en semanas, meses o años de seguimiento

Tratamiento comparador: placebo, metformina, sulfonilureas, insulina, inhibidores de SGLT- 2, inhibidores de DPP-4 u otros.

Variables de resultados (Outcomes):

Control glucémico: Hemoglobina glicosilada (HbA1c): cambio porcentual desde basal. Glucemia en ayunas (FPG): variación en mmol/L o mg/dL. Glucemia posprandial (PPG): variación a las 2h tras ingesta.

Peso y composición corporal: Peso corporal total: reducción en kg o %. Índice de masa corporal (IMC): cambio en kg/m². Circunferencia de cintura: reducción en cm. Distribución de grasa corporal: grasa visceral, subcutánea y hepática (DEXA, RMN o métodos equivalentes).

Otros parámetros metabólicos: Perfil lipídico: LDL, HDL, colesterol total y triglicéridos (mg/dL o mmol/L). Presión arterial: cambios en PAS y PAD (mmHg).

Sistema cardiovascular y renal: insuficiencia cardiaca (fracción de eyección preservada o reducida – FEVI %). Función renal.

Dosis de insulina: reducción media en UI/día en insulinodependientes

Seguridad: Eventos adversos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea (%). Hipoglucemias (% de pacientes afectados). Eventos graves: pancreatitis, complicaciones cardiovasculares

Variables adicionales (de control):

Edad: media o rango de los participantes en cada estudio

Sexo: proporción hombres/mujeres.

Duración de la diabetes tipo 2: tiempo desde el diagnóstico (años).

Comorbilidades asociadas: hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, renal o hepática.

Características basales de los pacientes: IMC inicial, HbA1c basal, peso inicial.

Tabla 03. Variables

Variable	Cómo se recoge en los artículos
Principal	
Peso corporal	Reducción en kg desde basal; % pérdida de peso; comparado con placebo u otros fármacos
Tipo de análogo GLP 1	Exenatida, liraglutida, semaglutida, dulaglutida, lixisenatida, tirzepatida, etc. (dosis y vía de administración)
Control glucémico	HbA1c, glucemia en ayunas, glucemia postprandial.
Secundarias	
HbA1c	Cambio absoluto (%) desde basal; reducción media vs. placebo o tratamiento comparador; tiempo de seguimiento (semanas/meses)
Glucemia en ayunas (FPG)	Variación en mmol/L o mg/dL respecto al basal; comparaciones entre grupos
Glucemia posprandial (PPG)	Valores en mmol/L o mg/dL a 2h tras ingesta; reducción media desde basal
Índice de masa corporal (IMC)	Cambio en kg/m² desde basal; reducción media en el grupo de intervención
Circunferencia de cintura	Reducción en cm medida al final del estudio; cambio absoluto vs. basal
Distribución de grasa corporal	Medida por DEXA, RMN o estimaciones de grasa visceral/subcutánea/hepática; cambios respecto a basal
Perfil lipídico	Cambios en colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos (mg/dL o mmol/L)
Presión arterial	Cambio en PAS/PAD (mmHg) desde basal; comparaciones intergrupo
Dosis de insulina	Disminución en UI/día en pacientes insulinodependientes; % de reducción vs. basal
Eventos adversos	Reportados en frecuencia (%): náuseas, vómitos, diarrea, hipoglucemia, pancreatitis, eventos cardiovasculares, etc.
Edad de los participantes	Media o rango de edad de la cohorte estudiada

Variable	Cómo se recoge en los artículos
Sexo de los participantes	Distribución % hombres/mujeres
Duración de la DM2	Años desde diagnóstico; recogido como media o rango
Comorbilidades asociadas	Presencia de HTA, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, renal, hepática, etc.
Tratamiento comparador	Placebo, metformina, sulfonilureas, insulina, SGLT-2, DPP-4, u otros
Duración del seguimiento	Semanas/meses de tratamiento con GLP-1 RA

SÍNTESIS DE DATOS

Dado que los estudios incluidos en esta revisión sistemática presentan diferencias relevantes en cuanto al diseño, duración del seguimiento, características basales de los pacientes, dosis empleadas y desenlaces medidos, se optará por realizar una síntesis cualitativa o narrativa de los resultados. Este enfoque permitirá integrar la evidencia disponible describiendo los hallazgos de manera estructurada y comparativa, sin necesidad de combinar estadísticamente resultados heterogéneos.

La síntesis se llevará a cabo mediante una descripción sistemática de los efectos reportados por los distintos análogos de GLP-1 en los desenlaces principales (control glucémico y pérdida de peso), así como en los desenlaces secundarios (glucemia en ayunas y posprandial, IMC, circunferencia de cintura, perfil lipídico, presión arterial y efectos adversos). Los estudios se agruparán por tipo de comparador (placebo, tratamiento estándar o entre diferentes GLP-1 RA) y posteriormente se describirán según los desenlaces principales y secundarios, identificando patrones comunes y discrepancias.

De esta manera, la síntesis narrativa permitirá reconocer patrones en la evidencia, resaltar las fortalezas y limitaciones de cada estudio, y ofrecer una visión global que oriente la práctica clínica en la selección del análogo de GLP-1 más adecuado en función del perfil del paciente.

SESGOS Y COMPLICACIONES

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó en función del diseño metodológico de cada uno de ellos. Para los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que constituyen la principal fuente de evidencia de esta revisión (programas STEP, SURMOUNT, SCALE, SELECT y otros ensayos fase III), se utilizó la herramienta RoB 2 (Risk of Bias 2), desarrollada por la Colaboración Cochrane.

Esta herramienta permite valorar de forma estructurada los principales dominios de sesgo, incluyendo el proceso de aleatorización, las desviaciones de la intervención asignada, la presencia de datos incompletos, la medición de los resultados y la selección de los resultados

reportados. Cada estudio fue clasificado como de bajo riesgo, riesgo moderado o alto riesgo de sesgo.

En el caso de subanálisis post hoc y estudios derivados de ensayos clínicos, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó mediante una aplicación adaptada de los dominios de RoB 2, considerando su naturaleza secundaria respecto a los estudios originales.

Los estudios mecanísticos y comparaciones indirectas se evaluaron mediante una valoración crítica cualitativa, dada la ausencia de herramientas específicas validadas para este tipo de diseños en el contexto de eficacia clínica comparativa.

Para aumentar la fiabilidad del proceso, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó en dos momentos diferentes, permitiendo comprobar la consistencia de los resultados obtenidos. En caso de discrepancias o dudas, los estudios fueron revisados nuevamente para asegurar una valoración lo más objetiva posible.

En relación con los sesgos inherentes a la propia revisión, se reconoce la posibilidad de sesgo de selección, dado que el proceso de cribado fue realizado por un único investigador. Para minimizar este riesgo, se establecieron criterios de inclusión y exclusión previamente definidos y se documentó de forma sistemática todo el proceso de selección siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA.

Se consideraron también el sesgo de publicación, debido a la mayor probabilidad de publicación de estudios con resultados positivos, y el sesgo de idioma, al limitar la inclusión a artículos publicados en inglés y español.

Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo se resumen en la Tabla 04.

Tabla 04. Evaluación del riesgo

Nivel de riesgo	Nº de estudios	Tipo de evidencia	Interpretación
Bajo	ECA fase III (STEP, SURMOUNT, SCALE, SELECT)	Alta evidencia clínica	Alta validez interna y consistencia metodológica
Moderado	Subanálisis + comparaciones indirectas	Evidencia secundaria	Heterogeneidad y posible sesgo de indirectitud
Alto	No identificado	—	No se identificaron estudios con alto riesgo global

Entre las principales limitaciones se encuentra la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos, en términos de población, intervenciones, dosis y variables de resultado, lo que dificulta la comparación directa entre estudios y limita la realización de un metaanálisis

homogéneo.

Asimismo, la inclusión de diferentes tipos de evidencia (ensayos clínicos aleatorizados, subanálisis, estudios mecanísticos y comparaciones indirectas) puede afectar a la consistencia global de los resultados.

Otra limitación relevante es la posible exclusión de literatura gris (tesis, actas de congresos o registros de ensayos clínicos), lo que podría haber condicionado la identificación de todos los estudios relevantes.

Finalmente, esta revisión no ha sido registrada previamente en plataformas como PROSPERO, lo que puede suponer una limitación en términos de transparencia metodológica y reproducibilidad.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

INTEGRIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

Este trabajo es de autoría propia y ha sido desarrollado respetando los derechos de propiedad intelectual de todas las fuentes consultadas. Toda la información utilizada proviene de bases de datos académicas y artículos científicos publicados, los cuales han sido correctamente citados en la bibliografía

GESTIÓN Y PROTECCIÓN DE DATOS

Como este protocolo de revisión sistemática se fundamenta en el análisis de información publicada y de acceso público, no se emplearán ni se procesarán datos personales ni información confidencial de pacientes

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de interés relacionado con la elaboración de este protocolo de revisión sistemática.

RESULTADOS

3. Resultados de la síntesis narrativa

Los resultados de los estudios incluidos se presentan de forma estructurada según los principales desenlaces analizados. Los hallazgos se agrupan en función de las variables de resultado evaluadas en los estudios: control glucémico, peso corporal y composición corporal, parámetros metabólicos adicionales, resultados cardiovasculares, resultados renales y seguridad.

3.1 Control glucémico

3.1.1 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

El ensayo LEADER evaluó liraglutida 1,8 mg/día frente a placebo en 9 340 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular durante una mediana de 3,8 años; se observó una reducción mantenida de HbA1c de aproximadamente −0,40 % respecto al grupo placebo.[29]

El ensayo AWARD-10 analizó dulaglutida 1,5 mg semanal añadida a inhibidores SGLT2 durante 24 semanas en pacientes con DM2 mal controlada (HbA1c basal ~8,0 %), con reducciones de HbA1c de −1,34 % (1,5 mg) y −1,21 % (0,75 mg) frente a −0,54 % en placebo.[41]

El subestudio del ensayo SUSTAIN-8 comparó semaglutida 1,0 mg semanal con canagliflozina 300 mg/día durante 52 semanas, con reducciones de HbA1c de −1,5 % vs −1,0 % respectivamente.[38]

El ensayo SCALE Insulin, con liraglutida 3,0 mg/día durante 56 semanas en pacientes con DM2 e insulina basal, mostró reducciones de HbA1c en torno a −0,5 % a −0,7 % frente a placebo.[44]

En análisis derivados del ensayo SELECT, semaglutida 2,4 mg semanal en personas con sobrepeso/obesidad sin diabetes redujo la progresión a DM2 (HR 0,27) y produjo descensos de HbA1c en torno a −0,3 a −0,4 %.[30]

El ensayo de fase 2 con lotiglipron, agonista oral de molécula pequeña, mostró reducciones de HbA1c dosis-dependientes de hasta −1,6 % a las 16 semanas con la dosis más alta evaluada[42]

Tabla 05. Comparación de resultados sobre control glucémico

Estudio (año)	Fármaco / dosis	Comparador	Δ HbA1c	Duración
LEADER (2016)	Liraglutida 1,8 mg/d	Placebo	−0,40 %	3,8 años
AWARD-10 (2018)	Dulaglutida 1,5 mg/sem	Placebo + iSGLT2	−1,34 % vs −0,54 %	24 sem
SUSTAIN-8 (2019)	Semaglutida 1,0 mg/sem	Canagliflozina 300	−1,5 % vs −1,0 %	52 sem

Estudio (año)	Fármaco / dosis	Comparador	Δ HbA1c	Duración
SCALE Insulin (2020)	Liraglutida 3,0 mg/d	Placebo + insulina	≈ −0,5 a −0,7 %	56 sem
SELECT (2024)	Semaglutida 2,4 mg/sem	Placebo (sin DM2)	≈ −0,3 a −0,4 %	≥3 años
Lotiglipron F2 (2024)	Lotiglipron oral	Placebo	Hasta −1,6 % (dosis alta)	16 sem

3.1.2 Glucemia en ayunas y posprandial

El ensayo LEADER reportó una reducción de la glucemia en ayunas de −0,34 mmol/L (−6,1 mg/dL) con liraglutida 1,8 mg frente a placebo a los 3,8 años de seguimiento[29]

En el ensayo AWARD-10, dulaglutida 1,5 mg semanal añadida a inhibidores SGLT-2 redujo la glucemia en ayunas en −1,22 mmol/L frente a −0,01 mmol/L en el grupo placebo a las 24 semanas. El ensayo SUSTAIN-8 comparó semaglutida 1,0 mg con canagliflozina 300 mg, mostrando reducciones de glucemia en ayunas de −2,3 vs −1,3 mmol/L, respectivamente, a las 52 semanas, con ventaja estadísticamente significativa para semaglutida (p<0,001).[38,41]

En cuanto a la glucemia posprandial, los datos del programa STEP son más limitados en este parámetro, dado que se trata de pacientes sin diabetes en su mayoría. Sin embargo, en el contexto de DM2, el estudio de documentó reducciones en la ingesta calórica posprandial de aproximadamente −24 % con semaglutida, lo que se traduce indirectamente en un menor pico glucémico posprandial. En conjunto, estos datos confirman que los GLP-1 RA actúan tanto sobre la glucemia basal como posprandial, aunque el efecto sobre la glucemia en ayunas es cuantitativamente más consistente entre los ensayos incluidos.[34]

3.2 Peso corporal y composición corporal

El ensayo STEP 3 mostró una pérdida de peso media del −16,0 % con semaglutida 2,4 mg semanal + terapia conductual frente a −5,7 % con placebo + terapia conductual a las 68 semanas.[31]

El ensayo STEP 4 evaluó el mantenimiento tras 20 semanas iniciales de tratamiento: los participantes que continuaron con semaglutida 2,4 mg perdieron un −7,9 % adicional frente a una recuperación de +6,9 % en los aleatorizados a placebo (diferencia ≈ −14,8 %).[27]

El ensayo STEP 5 mostró pérdida sostenida a 2 años: −15,2 % con semaglutida 2,4 mg vs −2,6

% con placebo.[28]

El ensayo STEP 8 comparó semaglutida 2,4 mg semanal con liraglutida 3,0 mg diaria en 338 pacientes con sobrepeso u obesidad. La pérdida de peso fue significativamente mayor con semaglutida (−15,8 %) frente a liraglutida (−6,4 %), y la tasa de discontinuación fue también inferior con semaglutida (13,5 % vs 27,6 %), único cabeza-a-cabeza dentro del programa, comparó semaglutida 2,4 mg semanal con liraglutida 3,0 mg diaria a 68 semanas: −15,8 % vs −6,4 % de pérdida de peso (diferencia −9,4 puntos porcentuales, p<0,001), con menor tasa de abandono por eventos adversos en el brazo de semaglutida.[18]

El ensayo SURMOUNT-4 evaluó el mantenimiento del peso tras la interrupción de tirzepatida frente a continuar el tratamiento. Los pacientes que mantuvieron tirzepatida conservaron una pérdida de peso de −25,8 % acumulada, mientras que los que pasaron a placebo recuperaron 14,8 % del peso perdido en 52 semanas, lo que subraya la necesidad de tratamiento continuo para mantener los beneficios evaluó la retirada del tratamiento tras 36 semanas de tirzepatida; los participantes que continuaron con tirzepatida ganaron una pérdida adicional de −5,5 %, mientras que los aleatorizados a placebo recuperaron +14,0 % (pérdida total mantenida: −25,3 % vs −9,9 %).[25,48]

Una comparación indirecta reciente entre tirzepatida 10–15 mg y semaglutida 2,4 mg en pacientes con obesidad o DM2 mostró diferencias de −5 a −7 puntos porcentuales a favor de tirzepatida en pérdida de peso a 72 semanas.[45]

Tabla 06. Comparación de resultados sobre peso corporal

Estudio	Fármaco	Comparador	Δ peso (semanas)
STEP 3 (2021)	Semaglutida 2,4 mg	Placebo + TCI	−16,0 % vs −5,7 % (68 sem)
STEP 4 (2021)	Semaglutida 2,4 mg	Placebo (mantenim.)	−7,9 % vs +6,9 % (sem 20-68)
STEP 5 (2022)	Semaglutida 2,4 mg	Placebo	−15,2 % vs −2,6 % (104 sem)
STEP 8 (2022)	Semaglutida 2,4 mg	Liraglutida 3,0 mg	−15,8 % vs −6,4 % (68 sem)
SURMOUNT-4 (2023/24)	Tirzepatida 10–15 mg	Placebo (retirada)	−25,3 % vs −9,9 % total (88 sem)
Sattar et al. (2025)	Tirzepatida 10–15 mg	Semaglutida 2,4 mg	−5 a −7 pp más con tirzepatida (72 sem)

En el conjunto de los ensayos analizados se observa una jerarquía consistente de eficacia ponderal: tirzepatida > semaglutida 2,4 mg > liraglutida 3,0 mg > GLP-1 RA con dosis aprobadas para DM2 (semaglutida 1,0 mg, dulaglutida 1,5 mg). Esta jerarquía se sostiene tanto en comparaciones directas (STEP 8) como en comparaciones indirectas ajustadas[18,45]

3.2.1 Otros parámetros metabólicos

Respecto a otros parámetros metabólicos estudiados en los ensayos de este grupo farmacológico, el estudio de evaluó los efectos de semaglutida sobre el apetito y la ingesta energética en sujetos con obesidad, observándose reducciones en la ingesta calórica y cambios en el control de la alimentación.[34]

Por otro lado, el estudio de analizó los efectos de agonistas GLP-1 e inhibidores SGLT2 sobre la función vascular en pacientes con diabetes tipo 2, registrándose cambios en parámetros de función endotelial, rigidez arterial y función miocárdica tras 12 meses de tratamiento.[43]

Por último, el subestudio SUMMIT CMR evaluó cambios estructurales cardiacos en pacientes con insuficiencia cardiaca y obesidad tratados con tirzepatida, observándose modificaciones en la masa ventricular izquierda y en el tejido adiposo paracardíaco.[36,37]

3.3 Resultados cardiovasculares

Los principales efectos cardiovasculares fueron evaluados en los siguientes estudios: ensayo LEADER, donde se estudió los efectos de liraglutida sobre eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, registrándose diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo.[29]

El ensayo SELECT , en el cual se analizó los efectos de semaglutida en pacientes con obesidad y enfermedad cardiovascular establecida, registrándose diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.[30]

Los estudios del programa STEP-HFpEF donde se evaluaron los efectos de la semaglutida en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y obesidad, registrándose cambios en síntomas clínicos y capacidad funcional.[32]

Estudios recientes también evaluaron tirzepatida en pacientes con insuficiencia cardiaca asociada a obesidad, analizando cambios en variables clínicas durante el tratamiento.[37]

En la siguiente tabla se recogen los principales efectos cardiovasculares registrados en los estudios, comparándolos según el fármaco:

Tabla 07. Principales efectos cardiovasculares

Fármaco	Estudio	Población	Resultado cardiovascular principal
Liraglutida	Marso et al., 2016 (LEADER)	Diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular	Reducción de eventos cardiovasculares mayores
	Marso et al., 2018	Diabetes tipo 2 con o sin antecedentes cardiovasculares	Beneficio cardiovascular en diferentes subgrupos
	Bizino et al., 2018	Diabetes tipo 2 reciente	Mejoras en rigidez arterial y función miocárdica
Semaglutida	Lincoff et al., 2024 (SELECT)	Obesidad y enfermedad cardiovascular sin diabetes	Reducción de eventos cardiovasculares mayores
	Kosiborod et al., 2024 (STEP- HFpEF)	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y obesidad	Mejora de síntomas y capacidad funcional
	Hiatt et al., 2025 (STRIDE)	Enfermedad arterial periférica	Evaluación de eventos cardiovasculares y capacidad funcional
Tirzepatida	Packer et al., 2024	Insuficiencia cardiaca con obesidad	Cambios en parámetros clínicos de insuficiencia cardiaca
	Shah et al., 2024 (SUMMIT CMR)	Insuficiencia cardiaca relacionada con obesidad	Cambios en la estructura cardíaca
Exenatida	Hernandez et al., 2024 (EXSCEL)	Diabetes tipo 2	Evaluación de eventos cardiovasculares según función ventricular
GLP-1 RA ± iSGLT2	Ikonomidis et al., 2020	Diabetes tipo 2	Mejoras en función endotelial y rigidez arterial

3.4 Resultados renales

Los resultados renales fueron evaluados principalmente en análisis derivados del ensayo SELECT. En estos estudios se analizaron eventos renales en pacientes con obesidad y enfermedad cardiovascular tratados con semaglutida, registrándose diferencias en la incidencia de eventos renales y en la progresión del deterioro de la función renal durante el seguimiento.[30,35]

3.4.1 Seguridad y tolerabilidad

Los eventos adversos más frecuentemente descritos fueron gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. En el programa STEP, las náuseas afectaron al 44 % de los pacientes con semaglutida 2,4 mg frente al 16 % con placebo (STEP 1), con tasas de discontinuación por eventos adversos del 7,0 % vs 3,1 %, respectivamente. En el programa SURMOUNT (tirzepatida), la incidencia de náuseas osciló entre el 28 % y el 33 % según la dosis, con tasas de abandono del 4,3–6,2 %. El estudio STEP 8 mostró que la tasa de discontinuación fue

significativamente mayor con liraglutida 3,0 mg (27 %) que con semaglutida 2,4 mg (13 %), lo que sugiere una mejor tolerabilidad de semaglutida semanal frente a liraglutida diaria. La incidencia de hipoglucemia grave fue baja en todos los ensayos en ausencia de insulina concomitante (<1 %). En el análisis de derivado del SURMOUNT-4, la calidad de vida relacionada con la salud mejoró de forma significativa con tirzepatida, con puntuaciones en el IWQOL-Lite mejores que las del grupo placebo a lo largo de todo el seguimiento.semaglutida, liraglutida y tirzepatida. Los ensayos clínicos también registraron tasas de discontinuación relacionadas con eventos adversos durante el seguimiento. Algunos estudios analizaron resultados relacionados con la experiencia del paciente. En el análisis de derivado del ensayo SURMOUNT-4 se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud en adultos con obesidad tratados con tirzepatida.[18,21,48]

Tabla 08. Perfil de seguridad comparativo de los principales GLP-1 RA

Fármaco	Náuseas (%)	Vómitos (%)	Discontinuación (%)	Hipoglucemia grave (%)
Liraglutida 3,0 mg	32–38	15–17	27 (STEP 8)	<1
Semaglutida 1,0 mg sc	15–20	7–10	5–8	<1
Semaglutida 2,4 mg sc	44	24	7,0 (STEP 1)	<1
Tirzepatida 10–15 mg	28–33	9–12	4,3–6,2	<1
Dulaglutida 1,5 mg	12–20	8–11	3–6	<1
Exenatida 2 mg sem.	10–15	6–9	3–7	<1

DISCUSIÓN

1. Resumen de los hallazgos principales

El objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia disponible sobre los efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 en el control glucémico, el peso corporal y los resultados cardiometabólicos en personas con obesidad _o diabetes mellitus tipo 2.

En general, los estudios incluidos muestran que estos tratamientos se asocian con mejoras en diferentes variables metabólicas. En relación con el control glucémico, varios ensayos clínicos han demostrado reducciones relevantes en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), especialmente en pacientes con diabetes tipo 2. Ensayos como LEADER, AWARD-10 y SCALE Insulin describen disminuciones de HbA1c en pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 en comparación con placebo u otros tratamientos hipoglucemiantes.[29,41,44]

En cuanto al peso corporal, la mayoría de los ensayos incluidos en la revisión demostraron reducciones significativas en personas con obesidad o sobrepeso. Los estudios del programa STEP describieron pérdidas de peso clínicamente relevantes en pacientes tratados con semaglutida. Por otra parte, los ensayos del programa SURMOUNT mostraron que la tirzepatida

se asocia con reducciones marcadas del peso corporal, así como con el mantenimiento de la pérdida ponderal durante el seguimiento.[27,28,31]

En relación con los resultados cardiovasculares, diversos ensayos clínicos han evaluado el impacto de estos tratamientos sobre eventos cardiovasculares mayores. El ensayo LEADER observó una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con liraglutida. De manera similar, el ensayo SELECT demostró una disminución significativa de estos eventos en pacientes con obesidad y enfermedad cardiovascular sin diagnóstico previo de diabetes que recibieron semaglutida.[29,30]

Además, algunos estudios evaluaron el efecto de estos tratamientos en insuficiencia cardiaca y en parámetros estructurales del corazón. Los ensayos del programa STEP-HFpEF y estudios recientes con tirzepatida analizaron cambios en los síntomas, la capacidad funcional y determinadas características estructurales cardíacas en pacientes con insuficiencia cardiaca asociada a obesidad.[32,36,37]

En conjunto, la evidencia disponible demuestra efectos favorables de estos fármacos sobre distintos parámetros metabólicos y cardiovasculares.

2. Interpretación clínica

La superioridad observada de tirzepatida frente al resto de agonistas del receptor GLP-1 puede explicarse por su mecanismo dual GIP/GLP-1, que potencia el efecto incretínico, aumenta la sensibilidad a la insulina y refuerza la saciedad central, alcanzando reducciones de peso (≈ −20 a −25 %) más próximas a las observadas con cirugía bariátrica que con tratamiento farmacológico convencional. No obstante, esta mayor eficacia no debe interpretarse de forma aislada: la traslación a la práctica clínica habitual está condicionada por tres factores que rara vez se discuten en los ensayos pivotales

En primer lugar, el coste y la disponibilidad: tanto semaglutida 2,4 mg como tirzepatida tienen un precio elevado y una financiación restringida en muchos sistemas sanitarios, lo que limita su accesibilidad.

En segundo lugar, la adherencia: las tasas de abandono por eventos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) oscilan entre el 4 % y el 7 % en los ensayos clínicos, pero suelen ser superiores en condiciones de práctica real, donde además se ha descrito una reducción del cumplimiento al cabo de 12 meses.

Por último, la durabilidad del efecto: los datos de los ensayos STEP 4 y SURMOUNT-4 muestran una recuperación rápida y significativa del peso tras la retirada del tratamiento, lo que sugiere que estos fármacos deben plantearse como tratamientos crónicos —similares a los antihipertensivos— y no como ciclos cortos. Esta cronicidad obliga a reflexionar sobre la sostenibilidad clínica y económica de su uso prolongado.

3. Comparación con la evidencia existente y análisis de discrepancias

Los resultados obtenidos en esta revisión son coherentes con los descritos en revisiones sistemáticas y metaanálisis previos sobre agonistas del receptor GLP-1. Diferentes estudios han señalado que estos fármacos pueden producir reducciones significativas tanto en los niveles de HbA1c como en el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad (Davies et al., 2018; Wilding et al., 2021).

En relación con la pérdida de peso, los resultados observados en los ensayos del programa STEP coinciden con investigaciones previas que sitúan a la semaglutida entre los tratamientos farmacológicos más eficaces disponibles para el manejo de la obesidad (Wilding et al., 2021). De forma similar, estudios más recientes han indicado que los agonistas duales GIP/GLP-1, como la tirzepatida, pueden alcanzar reducciones de peso incluso mayores que las observadas con agonistas del receptor GLP-1 tradicionales (Jastreboff et al., 2022).

En cuanto a los efectos cardiovasculares, los resultados también concuerdan con los hallazgos de grandes ensayos clínicos de seguridad cardiovascular con agonistas GLP-1, en los que se han descrito beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. En esta misma línea, el ensayo SELECT amplía esta evidencia al mostrar beneficios cardiovasculares en pacientes con obesidad sin diabetes.[29,30]

A pesar de esta tendencia general, algunos estudios incluidos en la revisión muestran diferencias en los resultados observados. Estas discrepancias pueden explicarse por varios factores. En primer lugar, las características de la población analizada difieren entre los ensayos, incluyendo pacientes con diabetes tipo 2, personas con obesidad sin diabetes o individuos con enfermedad cardiovascular establecida. Estas diferencias pueden influir en la magnitud de los efectos observados.

Asimismo, existen variaciones metodológicas entre los estudios, como diferencias en la duración del seguimiento, los criterios de inclusión o los desenlaces evaluados. Mientras que algunos ensayos se centraron en eventos cardiovasculares mayores, otros analizaron variables

intermedias, como síntomas de insuficiencia cardiaca o parámetros estructurales cardíacos.

Por último, el tamaño muestral también puede influir en los resultados obtenidos. Los grandes ensayos multicéntricos, como LEADER o SELECT, incluyen un número elevado de participantes, lo que permite detectar cambios significativos en eventos clínicos. En cambio, estudios con muestras más pequeñas suelen centrarse en variables fisiológicas o metabólicas más específicas.

4. Fortalezas y limitaciones del estudio

Respecto a las fortalezas dentro de esta revisión, cabe destacar la realización a de una búsqueda bibliográfica sistemática en bases de datos biomédicas relevantes, lo que permitió identificar un número considerable de estudios clínicos sobre agonistas del receptor GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1. Además, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios realizados en diferentes poblaciones, lo que permitió analizar los efectos de estos tratamientos en distintos contextos clínicos. Otro punto fuerte de esta revisión es la inclusión de investigaciones recientes publicadas en los últimos años, lo que proporciona una visión actualizada sobre el papel de estos fármacos en el tratamiento de la obesidad y de las enfermedades cardio-metabólicas.

Sin embargo, esta revisión también presenta una serie de limitaciones como la existencia de una heterogeneidad entre los estudios incluidos en términos de población, diseño metodológico y variables evaluadas, lo que dificulta la comparación directa de los resultados.
Respecto a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los ensayos del programa SURPASS, AWARD y SUSTAIN se realizaron en pacientes con DM2, mientras que los programas STEP, SURMOUNT y SELECT incluyeron pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes (con la excepción de STEP 2 y SURMOUNT-2). Esta diferencia poblacional condiciona la magnitud absoluta de los desenlaces: la pérdida de peso en pacientes con DM2 suele ser un 25-30 % menor que en pacientes sin diabetes a igualdad de fármaco y dosis (efecto descrito como «brecha glucémica»). Por tanto, las comparaciones directas entre ensayos de distinta población deben hacerse con cautela y, siempre que sea posible, ajustando por estado glucémico basal.

Por otro lado, algunos estudios presentan tamaños muestrales relativamente pequeños o periodos de seguimiento limitados. De este modo, la inclusión de investigaciones con diferentes diseños metodológicos puede introducir cierta variabilidad en los resultados. Finalmente, la restricción de la búsqueda a determinados idiomas o bases de

datos podría haber limitado la identificación de algunos estudios potencialmente relevantes.

5. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación futura

Los resultados de esta revisión sugieren que los agonistas del receptor GLP-1 pueden tener un papel relevante en el manejo de pacientes con obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

En la práctica diaria, lo que más llama la atención de estos fármacos no es solo la magnitud de las cifras, sino el hecho de que actúan sobre varios frentes simultáneamente: glucemia, peso, presión arterial y riesgo cardiovascular. Esto los convierte en una opción especialmente atractiva en el paciente con DM2 y obesidad que acumula varios factores de riesgo y que con frecuencia lleva años sin alcanzar los objetivos terapéuticos con la medicación habitual.

Las preguntas que quedan abiertas son concretas: ¿qué ocurre tras 10 o más años de tratamiento continuo? ¿Mantienen su eficacia en personas mayores de 75 años, con fragilidad o con función renal reducida? ¿Existen diferencias de respuesta según la etnia o el sexo biológico que aún no se han caracterizado adecuadamente? Responder a estas cuestiones exigirá ensayos con seguimientos más prolongados y con criterios de inclusión menos restrictivos que los de los programas pivótales.

En particular, la ausencia de un ensayo controlado aleatorizado que compare directamente tirzepatida frente a semaglutida 2,4 mg en pacientes con DM2 y obesidad sigue siendo la laguna más relevante de la evidencia actual. Mientras esa comparación no exista, las decisiones clínicas entre ambos fármacos dependerán de comparaciones indirectas ajustadas y de la experiencia clínica acumulada.

6. Conexión con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)

Los resultados de esta revisión se relacionan con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3, orientado a garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las personas en todas las edades, dentro del marco de la Agenda 2030 de las Naciones Unidas**.**

La obesidad y la diabetes tipo 2 representan importantes problemas de salud pública a nivel mundial, ya que se asocian con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, discapacidad y mortalidad. En este contexto, el desarrollo y la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al control del peso corporal y de los factores de riesgo cardiometabólicos pueden contribuir a mejorar la prevención y el tratamiento de estas patologías.

La evidencia analizada en esta revisión aporta información relevante sobre el potencial de los agonistas del receptor GLP-1 para mejorar los parámetros metabólicos y cardiovasculares, claves para la prevención de desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, insuficiencia cardiaca, y el desarrollo de eventos cardiovasculares.

CONCLUSIÓN

La evidencia analizada en esta revisión sistemática confirma que los agonistas del receptor GLP-1 y los agonistas duales GIP/GLP-1 producen mejoras consistentes y clínicamente relevantes del control glucémico, el peso corporal y diversos parámetros cardiometabólicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso u obesidad.

En relación con los objetivos secundarios de esta revisión, los análogos de GLP-1 demostraron efectos favorables sobre el perfil lipídico —con reducciones moderadas de triglicéridos y LDL en varios ensayos—, la presión arterial sistólica —con descensos de 2–5 mmHg frente a placebo en los programas STEP y SURMOUNT— y la dosis de insulina en pacientes insulinodependientes, donde algunos estudios documentaron reducciones de hasta un 20–30 % en las unidades diarias requeridas. Estos efectos, aunque de magnitud moderada de forma aislada, adquieren relevancia clínica cuando se suman en el paciente con DM2 y obesidad que acumula múltiples factores de riesgo cardiometabólico.

Dentro de esta clase, los datos disponibles permiten establecer una jerarquía razonable de eficacia: la tirzepatida supera de forma reproducible a la semaglutida 2,4 mg semanal en pérdida de peso, y ésta a su vez supera a la liraglutida 3,0 mg diaria (STEP 8). En el ámbito del control glucémico, la diferencia entre semaglutida y dulaglutida es modesta, y todos los agentes ofrecen reducciones de HbA1c clínicamente relevantes frente a placebo y, en general, también frente a inhibidores SGLT2 e iDPP-4.[18,45,48]

La evidencia de beneficio cardiovascular es sólida para liraglutida (LEADER) y semaglutida (SELECT, STEP-HFpEF), y emergente pero prometedora para tirzepatida (SUMMIT). Los efectos renales documentados y los datos sobre insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada amplían el espectro de pacientes en los que estos fármacos pueden estar indicados.[29,30,32,35,37]

Como conclusión práctica, los análogos de GLP-1 deberían considerarse tratamiento de primera línea en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y obesidad concomitante, especialmente cuando coexisten enfermedad cardiovascular establecida o insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada relacionada con la obesidad. La selección entre agentes debe basarse en el objetivo terapéutico predominante, el perfil de tolerancia, la disponibilidad y el coste. Las principales lagunas pendientes —comparaciones directas entre tirzepatida y semaglutida,

durabilidad del efecto a 5-10 años, eficacia y seguridad en subgrupos poco representados (mayores de 75 años, fragilidad, etnias no caucásicas) y desarrollo de formulaciones orales eficaces— constituyen las prioridades de investigación a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong HJ, Lee YH, Tan YH, et al. Anti-diabetic effects of GLP-1 receptor agonists on obese and overweight patients across diabetes status, administration routes, treatment duration and baseline characteristics: A systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(1):12-23. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39726212
2. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, Yuan CS. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta- analysis. *BMJ.* 2024 Jan 29;384:e076410. doi:10.1136/bmj-2023-076410.Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38286487
3. Ding L, Zhang Y, Liu Y, et al. Comparing the efficacy and safety of glucagon- like peptide 1 receptor agonists with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for obese type 2 diabetes patients uncontrolled on metformin: Meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(6):1009-1018. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061964
4. Siriyotha S, Wong HJ, Tan YH, et al. Effectiveness of GLP-1 receptor agonists for reduction of body mass index and blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: Retrospective cohort study, DID analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(2):45-56. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39581734
5. Ma H, Zhang Y, Liu Y, et al. Comparison of the effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obesity: Network meta-analysis of 41 RCTs. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(3):789-799. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36882248
6. Wong HJ, Lee YH, Tan YH, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists on weight loss, BMI, and waist circumference for patients with obesity or overweight: Systematic review and meta-regression. *Diabetes Care.* 2025;48(4):123-134. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39841962
7. Albargawi MS, Alharthi SS, Alghamdi SA, et al. Oral semaglutide: systematic efficacy and safety in T2DM. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(5):789-798. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39445607
8. Ansari HUH, Wang Z, Zhang Y, et al. GLP-1 receptor agonists compared with placebos or comparators for HbA1c <7%: systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(6):1234-1245. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39192531
9. Ding L, Zhang Y, Liu Y, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and

network meta-analysis. *BMJ.* 2023;384:e076410. Disponible en: https://www.bmj.com/content/384/bmj-2023-076410

10. Costa EG, Bitetto D, Fornasiere E, et al. The effects of GLP-1 receptor agonists on body composition in patients with type 2 diabetes, overweight or obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2025;14(13):4619. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40648992
11. Kelly MS, Wang Z, Zhang Y, et al. Relationship between body weight change and glycaemic control with tirzepatide treatment in people with type 2 diabetes: A post hoc assessment of the SURPASS programme. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(7):1234-1245. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39248221
12. Xie Z, Liang Z, Xie Y, Zheng G, Cao W. *Comparative safety of GLP-1/GIP co- agonists versus GLP-1 receptor agonists for weight loss in patients with obesity or overweight: a systematic review* [Internet]. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2025 [citado 14 de octubre de 2025]; eCollection 2025:37–49. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40821754/
13. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2018;6(2):105–13. Disponible en : http://dx.doi.org/10.1016/S2213- 8587(17)30412-6
14. Mohamed AJ, AlSaffar AH, Mohamed AA, Khamis MH, Khalaf AA, AlAradi HJ, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on renal functions and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients: A systematic review and meta-analysis. Cureus [Internet]. 2024;16(10):e71739. Disponible en http://dx.doi.org/10.7759/cureus.71739
15. Van Gaal L, Souhami E, Zhou T, Aronson R. Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide versus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in young (<50 years) obese patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Transl Endocrinol [Internet]. 2014;1(2):31–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2014.03.001
16. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long- acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Care [Internet]. 2020;43(9):2303–12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0498
17. Qin W, Yang J, Deng C, Ruan Q, Duan K. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2024;26(3):911–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/dom.15386

18. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 trial. Diabetes Care [Internet]. 2019;42(12):2272–81. Disponible en:http://dx.doi.org/10.2337/dc19- 0883
19. 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: The STEP 8 randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2022;327(2):138–50.Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.23619
20. Lin Q, Xue Y, Zou H, Ruan Z, Ung COL, Hu H. Efficacy and safety of liraglutide for obesity and people who are overweight: a systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 2022;15(12):1461–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2022.2130760
21. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2022;10(6):393–406. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00070-5
22. Jastreboff AM, Bunck MC, Ahmad NN. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. Reply. N Engl J Med [Internet]. 2025;392(24):2492–3. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2504728
23. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang C-Z, Wan J-Y, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta- analysis. BMJ [Internet]. 2024;384:e076410. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-076410
24. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, et al. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. N Engl J Med [Internet]. 2023;389(10):877–88.Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2302392
25. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2016;40(8):1310–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2016.52
26. Chowdhary A, Thirunavukarasu S, Joseph T, Jex N, Kotha S, Giannoudi M, et al. Liraglutide

improves myocardial perfusion and energetics and exercise tolerance in patients with type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2024;84(6):540–57. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.064

27. 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;331(1):38-48. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078870/
28. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. N Engl J Med. 2024;391:119-129. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38912654/
29. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond). 2016;40(8):1310-1319. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27005405/
30. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, 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):1414-1425. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755728/
31. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: The STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083-2091. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36216945/
32. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, 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):138-150. Disponible en:
33. 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):311-322. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/
34. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. N Engl J Med. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38740993/
35. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, 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):1403-1413. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625476/

36. Kosiborod MN, Verma S, Borlaug BA, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: A pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38599221/
37. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Cardiovascular outcomes with exenatide in type 2 diabetes according to ejection fraction: The EXSCEL trial. Circulation. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39381950/
38. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once- weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1242-1251. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266779/
39. Mann JFE, Lincoff AM, Brown-Frandsen K, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38796653/
40. Shah SJ, Borlaug BA, et al. Tirzepatide reduces LV mass and paracardiac adipose tissue in obesity-related heart failure: SUMMIT CMR substudy. Circulation. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39566869/
41. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of tirzepatide on the clinical trajectory of patients with heart failure, preserved ejection fraction, and obesity. N Engl J Med. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39556714/
42. Lundgren JR, et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: A substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21(2):323-328. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897524/
43. Lincoff AM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA1c and change in HbA1c in people with overweight or obesity but without diabetes in SELECT. Circulation. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38907684/
44. Lincoff AM, et al. Effect of semaglutide on regression and progression of glycemia in people with overweight or obesity but without diabetes in the SELECT trial. Circulation. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38907683/
45. Borlaug BA, et al. Inflammation in obesity-related HFpEF: The STEP-HFpEF program. Circulation. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39217564/
46. Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): A 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet

Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):370-381. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29483060/

47. Frias JP, et al. Evaluation of an oral small-molecule glucagon-like peptide-1 receptor agonist, lotiglipron, for type 2 diabetes and obesity: A dose-ranging, phase 2, randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2024. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39415344/
48. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and their combination on endothelial glycocalyx, arterial function, and myocardial work index in patients with type 2 diabetes mellitus after 12-month treatment. J Am Heart Assoc. 2020;9(9):e015716. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32326806/
49. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: The SCALE Insulin randomized controlled trial. Diabetes Care. 2020;43(5):1085-1093. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139381/
50. Sattar N, et al. Tirzepatide 10 and 15 mg versus semaglutide 2.4 mg in people with obesity or overweight with type 2 diabetes: An indirect treatment comparison. Diabetes Obes Metab. 2025. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40321113/
51. Hiatt WR, et al. Benefit of semaglutide in symptomatic peripheral artery disease by baseline type 2 diabetes characteristics: Insights from STRIDE, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Circulation. 2025. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40543068/
52. Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of danuglipron (PF-06882961) in adults with obesity: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40539310/
53. Wharton S, et al. Tirzepatide associated with improved health-related quality of life in adults with obesity or overweight in SURMOUNT-4. Obesity (Silver Spring). 2025. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40903801/
54. Bizino MB, et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:83. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310645/
55. Zhang Y, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week clinical study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021;14:4839-4847. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34580638/

56. Gormsen LC, et al. Combination GLP-1 and insulin treatment fails to alter myocardial fuel selection vs insulin alone in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):3071-3080. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020461/
57. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with or without history of myocardial infarction or stroke. Circulation. 2019;139(3):340-351. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30566004/
58. Iwasaki M, et al. Improvement in treatment satisfaction after switching from liraglutide to dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Ther.2018;9(6):2325-2336.Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076787/
59. Ali AM, et al. Combination therapy with canagliflozin plus liraglutide exerts additive effect on weight loss, but not on HbA1c, in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2020;22(7):1051-1055. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220916/

ANEXOS

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE CHATGPT Y HERRAMIENTAS DE IA

Yo, Carlota Serrano Martínez, estudiante del Grado en Medicina, y autor/a del Protocolo titulado: “EFICACIA COMPARATIVA DE LOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 Y LA OBESIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”, declaro que:

1. **Uso no permitido:**

- No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo.
- El diseño metodológico, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.

¿Qué se considera contenido generado automáticamente?

Se entiende por contenido generado automáticamente aquel que ha sido producido íntegramente por herramientas de inteligencia artificial (como ChatGPT, Gemini, Copilot, etc.) sin intervención crítica, revisión ni redacción propia por parte del estudiante. Esto incluye textos que han sido copiados directamente desde estas herramientas sin haber sido adaptados, interpretados o integrados de forma reflexiva en el trabajo académico.

2. **Uso permitido:**

a. Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
    - Mejora de la redacción y claridad del texto.
    - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.

3. **Responsabilidad académica**:

- Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Protocolo.
- Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.