Volumen 13, número 4 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.4.1068

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Página del residente

Reacciones adversas inusuales de los agonistas del receptor GLP-1: una revisión estructurada de la literatura

Laura Sofía Gálvez Garrido[1], Oscar Fabián Rojas-Gómez[2, 3], Carlos Eduardo Jiménez-Canizales[2, 4]

[1]Facultad de Medicina, Universidad FUCS, Bogotá, Colombia
[2]Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad del Tolima, Ibagué, Tolima
[3]Unidad de Salud de Ibagué E. S. E (USI), Ibagué, Tolima, Colombia
[4]Hospital Federico Lleras Acosta, Ibagué, Tolima

Cómo citar: Gálvez Garrido LS, Rojas-Gómez OF, Jiménez-Canizales CE. Reacciones adversas inusuales de los agonistas del receptor GLP-1: una revisión estructurada de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(4):e1068. https://doi.org/10.53853/encr.13.4.1068

Recibido: 15/Junio/2026 **Aceptado:** 30/Septiembre/2026 **Publicado:** 13/Noviembre/2026

Resumen

Introducción: el uso de los análogos del receptor del GLP-1 (arGLP-1) como terapia para la obesidad y la diabetes tiene una tendencia acelerada. Su utilización ha ocurrido sin que se conozca de manera integral el espectro completo de sus posibles reacciones adversas inusuales.

Objetivo: realizar una búsqueda estructurada de la literatura y describir las reacciones adversas poco frecuentes asociadas a los arGLP-1.

Metodología: se realizó una exploración de la literatura entre enero y noviembre de 2026, con búsquedas complementarias durante la elaboración del manuscrito para incorporar la evidencia reciente. No se establecieron restricciones por año de publicación dada la pertinencia de incluir estudios base para el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos, así como investigaciones recientes. La selección de las publicaciones se orientó a dar respuesta a la pregunta: ¿cuáles son las reacciones adversas poco comunes asociadas al uso de arGLP-1 y cuál es su relevancia clínica? La búsqueda se hizo a través de los descriptores MeSH: "Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists" y "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions", combinados con términos relacionados con la frecuencia ('Rare', 'Uncommon') y la relevancia clínica ('Treatment outcome', 'Risk Assessment'), así como con términos libres relacionados con los fármacos específicos (semaglutide, liraglutide y tirzepatide) y sus posibles efectos adversos, incluyendo 'hair loss', 'alopecia', 'telogen effluvium', 'facial volume loss' y 'Ozempic face', en las bases de datos PubMed® y Scopus.

Resultados: la mayoría de las reacciones adversas evaluadas por los sistemas fueron inusuales. A pesar de esto, no debe dejarse de lado la importancia del seguimiento estrecho con estas moléculas, ya que no es un fármaco exento de complicaciones y el receptor GLP-1 se expresa en múltiples órganos.

Destacados

- Los arGLP-1 presentan un perfil global de seguridad favorable, con reducción consistente de desenlaces cardiovasculares y metabólicos. Sin embargo, se han identificado eventos adversos multisistémicos poco frecuentes que requieren reconocimiento clínico oportuno.
- Han emergido señales de seguridad en sistemas específicos, incluidos eventos oftalmológicos poco frecuentes, como la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (Naion, por sus siglas en inglés), aumento de patología biliar (colelitiasis/colecistitis) y posibles alteraciones de la motilidad gastrointestinal, mientras que la evidencia sobre trombosis venosa profunda y eventos tiroideos permanecen inconsistentes.
- La mayoría de las asociaciones no establece causalidad directa y podría estar influenciada por factores metabólicos subyacentes (obesidad, diabetes o pérdida de peso rápida) y características del tratamiento (tipo de arGLP-1, dosis y duración).

Correspondencia: Carlos Eduardo Jiménez-Canizales , Barrio Santa Helena, parte alta I, Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Ciencias Universidad del Tolima, Ibagué, Tolima. Correo-e: http://cejimenezc@ut.edu.co

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

CC BY NC ND

Conclusiones: el profesional de la salud debe tomar decisiones individualizadas conociendo el espectro completo de los posibles efectos de estos fármacos en tendencia.

Palabras clave: agonistas del receptor de GLP-1, obesidad, diabetes mellitus, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, trastornos mentales, enfermedades maculares, neoplasias tiroideas, enfermedades de las vías biliares.

- La práctica clínica debe basarse en una evaluación individualizada del riesgo-beneficio, con una vigilancia dirigida a las poblaciones de mayor riesgo, sin limitar el uso de estos fármacos cuando existe indicación clara.

Unusual adverse reactions to GLP-1 receptor agonists: A structured review of the literature

Abstract

Background: The use of GLP-1 receptor agonists (GLP-1 agonists) as a treatment for obesity and diabetes is growing rapidly. Their use has taken place without a comprehensive understanding of the full spectrum of their potential rare adverse reactions.

Objective: The aim of this study was to conduct a structured literature search and describe the rare adverse reactions associated with GLP-1 agonists.

Methods: A literature search was conducted between January and November 2026, with supplementary searches performed throughout manuscript preparation to incorporate recent evidence. No restrictions were imposed on publication year, given the importance of including both foundational studies essential for understanding the underlying pathophysiological mechanisms and recent research findings. Publications were selected based on their relevance to the research question: 'What are the rare adverse reactions associated with the use of arGLP-1 and what is their clinical relevance?' using the MeSH descriptors: 'Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists' and "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions", combined with terms related to frequency ("Rare", "Uncommon") and clinical relevance ("Treatment Outcome", "Risk Assessment"), as well as free-text terms related to specific drugs (semaglutide, liraglutide, and tirzepatide) and their potential adverse effects, including "hair loss," "alopecia," "telogen effluvium," "facial volume loss," and "Ozempic face," in the PubMed® and Scopus databases.

Results: Most of the adverse reactions evaluated by the systems were rare; nevertheless, the importance of close monitoring with these molecules should not be overlooked, as they are not without complications, and the GLP-1 receptor is expressed in multiple organs.

Conclusion: Healthcare professionals must make individualised decisions based on a full understanding of the spectrum of potential effects of these drugs, which are currently in vogue.

Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Obesity, Diabetes Mellitus, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Mental Disorders, Biliary Tract Diseases, Macular Diseases, Thyroid Neoplasms.

Highlights

- GLP-1 receptor agonists demonstrate an overall favorable safety profile, with consistent reductions in cardiovascular and metabolic outcomes; however, multisystem, low-frequency adverse events have emerged that require clinical awareness.
- Safety signals have been reported in specific systems, including rare ophthalmologic events (e.g., non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [NAION]), increased biliary disease (cholelithiasis/cholecystitis), and gastrointestinal motility disturbances, while evidence regarding venous thromboembolism and thyroid-related outcomes remains inconsistent.
- Most observed associations do not establish direct causality and may be influenced by underlying metabolic factors (e.g., obesity, diabetes, rapid weight loss) as well as treatment-related variables such as drug type, dose, and duration.
- Clinical use should rely on individualized risk–benefit assessment, with targeted monitoring in higher-risk populations, without restricting access when there is a clear therapeutic indication.

Introducción

La obesidad es una patología de interés en salud pública con una tendencia al aumento y con proyecciones de prevalencia de hasta el 30 % a nivel mundial y en Colombia cerca de un 20 % (1). Actualmente, los análogos del receptor del GLP-1 (arGLP-1) hacen parte de las terapias para el tratamiento de la obesidad y la diabetes, y su uso tiene una tendencia acelerada (2-5). A esto se suma su utilidad en otros contextos clínicos, como los cardiovasculares, renales y metabólicos, en los que se ha observado una reducción significativa de desenlaces clínicos de interés, lo que plantea su aplicabilidad de manera crónica (2, 3). Este aumento en su utilización ha ocurrido sin que se conozca de manera integral el espectro completo de sus posibles reacciones adversas y, aun así, estos productos siguen siendo objeto de sobreutilización y automedicación.

Los ensayos clínicos con arGLP-1 han permitido caracterizar sus perfiles de seguridad al documentar reacciones adversas predominantemente gastrointestinales, como náuseas, vómito y estreñimiento entre las más frecuentes (2, 4). No obstante, una revisión sistemática por sistemas orgánicos evidencia controversias relevantes en torno a eventos adversos insuficientemente documentados en los estudios pivotales, pero identificados en investigaciones de vida real y reportes de casos (figura 1). En el ámbito neuropsiquiátrico, se han reportado trastornos del estado de ánimo y conductas suicidas (6, 7). Desde la perspectiva oftalmológica, se describen retinopatía, maculopatía y neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (Naion) (8, 9). En la esfera endocrinológica se destacan los trastornos funcionales tiroideos y la asociación con neoplasias tiroideas (4, 10, 11). Las manifestaciones respiratorias y tromboembólicas incluyen tromboembolismo pulmonar y otras condiciones tromboembólicas sistémicas (5), mientras que la estimulación vagal se ha vinculado con tos crónica de difícil manejo. En el componente hepatobiliopancreático, con mayor dosis y tiempo de exposición, se documentan colecistitis, colelitiasis y pancreatitis (3, 4, 12). Finalmente, el espectro oncológico asociado es amplio e incluye cáncer de mama, carcinoma basocelular, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, colorrectal, vesical, pancreático y de vesícula biliar (2, 3, 13, 14).

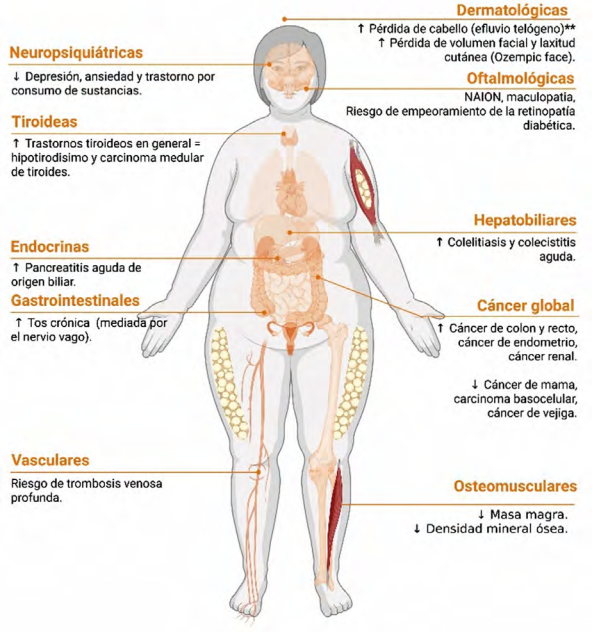


Figura 1. Representación esquemática por sistemas de las principales asociaciones clínicas reportadas con el uso de arGLP-1

Fuente: elaboración propia con BioRender.

Estas reacciones adversas no solo pueden condicionar la interrupción del tratamiento, sino también impactar la adherencia terapéutica y la seguridad del paciente, especialmente cuando no son reconocidas de manera oportuna. En consecuencia, resulta fundamental que los profesionales de la salud integren estos posibles eventos dentro del razonamiento clínico y que reconozcan que las reacciones adversas infrecuentes pueden simular otras entidades y retrasar el diagnóstico adecuado. Aunque algunas de estas asociaciones han sido mejor caracterizadas que otras, persisten vacíos en su reconocimiento y abordaje, lo que puede favorecer interpretaciones erróneas de causalidad y decisiones clínicas subóptimas.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante una búsqueda estructurada en PubMed/Medline y Scopus, orientada a identificar eventos adversos y señales de seguridad asociados con los agonistas del receptor de GLP-1. La fecha límite de elegibilidad bibliográfica se estableció en el 10 de octubre de 2026, correspondiente a la primera publicación electrónica de la referencia más reciente incluida. Las publicaciones asignadas a números posteriores de las revistas se consideraron elegibles cuando su versión electrónica estuvo disponible hasta esa fecha. La estrategia combinó descriptores relacionados con los agonistas del receptor de GLP-1 y sus efectos adversos, junto con términos libres relativos a medicamentos específicos y manifestaciones clínicas de interés. La evidencia se organizó por sistemas y se interpretó teniendo en cuenta el diseño de los estudios, la naturaleza de las fuentes y las limitaciones para establecer relaciones causales.

Se efectuaron búsquedas complementarias dirigidas a alopecia y efluvio telógeno, cambios del volumen facial, masa magra y función muscular, salud ósea y desenlaces neuropsiquiátricos. Se consideraron ensayos clínicos, estudios observacionales, análisis de farmacovigilancia y revisiones pertinentes; además de documentos regulatorios disponibles antes del cierre bibliográfico. Los términos relativos a rareza o baja frecuencia no se utilizaron como requisito obligatorio de recuperación, para evitar la exclusión de publicaciones que describieran eventos relevantes sin emplear esas denominaciones.

Resultados

Neuropsiquiátricos

Debido al componente inflamatorio conocido en la fisiopatología de la obesidad y la diabetes, se ha propuesto que la desregulación metabólica aumenta el riesgo de desarrollar otras comorbilidades, no solo cardiovasculares, sino también relacionadas con la salud mental. De hecho, se ha descrito un aumento de dos a tres veces en el riesgo de depresión y en la afectación de la calidad de vida (1, 6, 7, 15, 16). A partir de esta afirmación, múltiples revisiones de la literatura han puesto en duda la solidez y la consistencia de la evidencia disponible respecto al papel de los arGLP-1 en la reducción de estos hallazgos e, incluso, su posible asociación con un aumento del riesgo, aspecto que aún no se ha esclarecido (6, 7). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) describió, en el 2023, una probable asociación entre los arGLP-1 y los eventos suicidas (6), en un contexto en el que la evidencia aún es limitada y heterogénea.

En este contexto, un estudio de cohortes realizado en Suecia se basó en datos obtenidos de registros nacionales en salud de pacientes con antecedente de enfermedades psiquiátricas, como depresión, ansiedad y trastorno por consumo de sustancias. Los investigadores evaluaron si existía una exacerbación de estas condiciones de base asociada al uso de arGLP-1 u otros antidiabéticos, tomando como referencia al mismo paciente en diferentes periodos: con o sin uso de arGLP-1 (7). Los resultados fueron significativos para semaglutida y liraglutida: la semaglutida se asoció con un menor riesgo de progresión general de la depresión, la ansiedad y el trastorno por consumo de sustancias (HR: 0,58: IC 95 %: 0,51-0,65), mientras que la liraglutida se asoció con un menor riesgo de empeoramiento de la depresión, pero solo en la población femenina (HR: 0,82: IC 95 %: 0,76-0,89) (tabla 1) (7). A partir de estos resultados, los autores atribuyeron a los arGLP-1 un efecto positivo en condiciones neuropsiquiátricas crónicas.

Tabla 1. Evidencia estadística de los eventos adversos inusuales de los arGLP-1 según los metaanálisis, los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas descritos en la literatura

Sistema/órgano	Evento adverso	Evidencia estadística	Cita
Neuropsiquiátricos	↓ depresión, ansiedad y consumo SPA	Semaglutida (HR: 0,58: IC 95 %: 0,51-0,65)	(7)
	↓ depresión; población femenina	Liraglutida (HR: 0,82: IC 95 %: 0,76-0,89)	(7)
	↓ depresión; adultos mayores	arGLP-1 vs iDPP4 (HR: 0,90: IC 95 %: 0,82-0,98)	(6)
Oftalmológicos	Naion*	Semaglutida vs insulina (RR: 9,84: IC 95 % (4,25-22,81) p < 0,0001)	(8)
Tiroideos	Trastornos tiroideos generales	Dulaglutida (RR: 1,96: IC 95 % (1,11-3,45) p < 0,020)	(10)
	Hipotiroidismo	arGLP1 vs iDPP4 (HR: 1,04: IC 95 %: 0,69-1,57)	(18)
	Cáncer de tiroides	Semaglutida y liraglutida vs iDPP4; (HR: 0,93: IC 95 %: 0,66 a 1,31) vs iSGLT2; (HR: 1,16: IC 95 %: 0,65 a 2,05)	(21)
Tromboembólicos	TVP*	(OR: 1,64: IC 95 %: 1,14-2,36) Uso mayor a 78 semanas (OR: 0,66; IC 95 %: 0,33-1,30),	(5)
Gastrointestinal/ nervio vago	Tos crónica	arGLP-1 vs iDPP4 y sulfonilureas, (HR: 1,12: IC 95 %: 1,08-1,16) arGLP-1 de larga acción (HR: 1,11: IC 95 %: 1,07-1,16)	(12)
Hepatobilio-pancreáticos	Colecistitis y colelitiasis	En pérdida de peso (RR: 2,29: IC 95 %: 1,64-3,18) En diabetes (RR: 1,27: IC 95 % (1,14-1,43) p < 0,001) Dosis altas y uso mayor a 26 semanas (RR: 1,40: IC 95 %: 1,26-1,56)	(2, 3)
Cáncer global	↓ carcinoma basocelular	(OR: 0,92: IC 95 %: (0,85-0,99) p 0,029)	(13)
	↓ cáncer de mama	(OR: 0,92: IC 95 % (0,88-0,96) p < 0,001)	(13)
	↑ cáncer de colon y recto	(OR: 1,12: IC 95 % (1,07-1,18) p < 0,001)	(13)
	↓ cáncer de vejiga	arGLP-1 vs iDPP4 (HR: 0,57: IC 95 %: 0,38-0,85)	(14)

Cáncer global	↑ cáncer de endometrio	arGLP-1 vs iDPP4 (HR: 1,55: IC 95 %: 1,01-2,37)	(14)
	↑ cáncer renal	arGLP-1 vs iSGLT2 (HR: 1,43: IC 95 %: 1,06-1,92)	(14)

*Dosis altas; semaglutida 1mg SC semanal y dulaglutida 1,5mg subcutanea semanal.

Fuente: elaboración propia.

En adultos mayores, la evidencia disponible muestra un comportamiento similar. Un estudio de cohortes retrospectivo, realizado a partir de bases de datos nacionales en Estados Unidos, evaluó la incidencia de depresión en pacientes mayores de 66 años con diabetes y comparó el uso de arGLP-1 con el de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) (6). La incidencia fue de 45 por cada 1000 personas para los iSGLT2 y de 57 por cada 1000 personas para los iDPP4. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los arGLP-1 y los iSGLT2 (HR: 1,07: IC 95 %: 0,98-1,18). En cambio, se encontró un menor riesgo de depresión, con significancia estadística, en los pacientes tratados con arGLP-1 en comparación con aquellos tratados con iDPP4 (HR: 0,90: IC 95 %: 0,82-0,98) (tabla 1) (6). Estos hallazgos sugieren que estos fármacos pueden llegar a tener similar o mejor perfil de riesgo neuropsiquiátrico que los demás utilizados de primer o segunda línea en diabetes.

Desde una perspectiva fisiopatológica, lo anterior se sustenta en mecanismos derivados de la activación del receptor de GLP-1. Estos fármacos tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que genera un efecto en las vías serotoninérgicas, dopaminérgicas y mesolímbicas, que son las vías de la recompensa y la motivación (6). Se ha sugerido que estos hallazgos podrían asociarse con un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica por inhibición de la habénula lateral. También, que este efecto es secundario al descenso de la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la producción de radicales libres vía AMP cíclico (6, 7).

Por tanto, se cree que los arGLP-1 tienen un papel doblemente eficaz en el control glucémico o de peso y en la reducción de las patologías psiquiátricas (7). Sin embargo, deben evaluarse más factores asociados a su uso, como la mejoría en la adherencia a los hábitos saludables o el efecto cardiovascular y renal de los mismos que puede llevar a un estado general más favorable (6).

Oftalmológicos

Los estudios de seguridad de otros fármacos antidiabéticos se asociaron a eventos adversos oculares desde que empezaron a prescribirse en varias cohortes de pacientes (8, 9). Sin embargo, recientemente los arGLP-1 han mostrado indicios de compromiso ocular similar. El componente oftalmológico afectado con mayor frecuencia se ha descrito a nivel de retina, mácula y nervio óptico. La causalidad aún no es clara; sin embargo, se han observado reacciones como hemorragia vítrea; incremento en eventos retinianos, con una asociación estadísticamente significativa en el estudio Sustain-6 (tabla 2), así como papiledema y maculopatía dada por edema y agujeros maculares (8, 9, 17). Desde una mirada fisiopatológica, a nivel vascular se describe la neuropatía óptica isquémica no arterítica (Naion) como una entidad caracterizada por hipoperfusión de las arterias ciliares posteriores, las cuales son vasos pequeños que irrigan el nervio óptico, lo que causa isquemia e inflamación del nervio óptico. Esta condición contrasta con la neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (Aaion), que se caracteriza por un proceso inflamatorio de células gigantes que produce arteritis granulomatosa (9). La Naion es un hallazgo muy raro, pero se describe en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad que recibieron tratamiento con semaglutida (8).

Tabla 2. Eventos adversos inusuales evidenciados en los estudios pivotales de los arGLP-1

Estudio	Fármaco	Evento adverso
Sustain-6	Semaglutida oral y SC	Hemorragia vítrea, desprendimiento/desgarro retina, TVP*, ↑ enzimas pancreáticas
Pioneer	Semaglutida	TVP
Rewind	Dulaglutida	Trastornos tiroideos (cáncer medular de tiroides)
Leader	Liraglutida	Trastornos tiroideos (hiper/ hipotiroidismo), colelitiasis y colecistitis
Scale obesidad	Liraglutida	Colelitiasis, colecistitis, ↑ enzimas pancreáticas, lesiones mama, no ↑ significativo carcinoma tiroides
Scale diabetes	Liraglutida	TEP* y ACV*
Step 2	Semaglutida	Colelitiasis y patología hepatobiliar
Exscel	Exenatida	Pancreatitis
Award	Dulaglutida	↑ enzimas pancreáticas
Elixa	Lixisenatida	↑ enzimas pancreáticas

*TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar. ACV: accidente cerebrovascular.

Fuente: elaboración propia.

Diversas teorías proponen un posible efecto indirecto sobre el nervio óptico, debido a que aumenta la vulnerabilidad de este a los cambios rápidos de glucemia (8). Adicionalmente, se ha sugerido un efecto directo de los arGLP-1 sobre estructuras como la retina, las células ganglionares y el sistema nervioso central, principalmente a través de la modulación de la actividad simpática (8, 9). Un estudio observacional retrospectivo, liderado por investigadores de Canadá y Estados Unidos, utilizó bases de datos de farmacovigilancia de más de 180 países comparando semaglutida e insulina. En esa investigación se evidenció un mayor riesgo relativo para Naion con el uso de semaglutida (RR: 9,84: IC 95 % (4,25-22,81) p < 0,0001) (tabla 1), con aumento de riesgo después de seis meses a un año de uso (8, 9).

Desde una perspectiva mecanicista, se ha propuesto que los cambios metabólicos rápidos, particularmente el descenso abrupto de la glucemia, podrían inducir la expresión del GLUT1 y HIF-1a (factor inducible por hipoxia-1 alfa), así como activar mecanismos que afectan las vías de la angiogénesis y la supervivencia celular, por medio de la PI3K/AKT y WNT/B-catenina. Estos procesos fisiopatológicos pueden llevar a isquemia o a componentes de hipoperfusión relativa que generan desprendimiento de retina y hemorragia vítrea. Sin embargo, el hecho de que este hallazgo se haya observado únicamente con semaglutida y no como un efecto de clase introduce incertidumbre y limita la solidez de esta hipótesis (8, 9).

Es fundamental considerar la presencia de comorbilidades, factores de riesgo y variables

confusoras de retinopatía y Naion como hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, hipovolemia y choque, pues incluso estos fármacos han sido ampliamente descritos como agentes para detener la neurodegeneración retiniana y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad renal asociada a la diabetes (2, 4, 8, 9, 11).

Tiroideos

Hipotiroidismo y otros trastornos tiroideos

La celularidad tiroidea es susceptible a las repercusiones metabólicas de múltiples patologías, así como a las de diversos medicamentos (10). Los efectos propios de la obesidad y la resistencia a la insulina se han asociado con una mayor proliferación del tejido tiroideo, lo que predispone a otras condiciones, como la enfermedad nodular y el cáncer de tiroides (4, 10, 18). La evidencia respecto a la expresión de receptores GLP-1 en el tejido tiroideo sano aún es controvertida, pues diversos estudios demuestran la presencia de estos receptores en estados inflamatorios, proliferativos o neoplásicos propios de la glándula (4, 10). Por esta razón, se dificulta su asociación directa con trastornos tiroideos específicos.

Algunos ensayos clínicos pivotales, como Rewind y Leader, incluyeron los trastornos tiroideos como desenlaces de seguridad en el contexto del uso de dulaglutida y liraglutida (tabla 2) (19, 20). En ese momento no se tenían datos de ensayos clínicos que evaluaran los trastornos tiroideos como desenlaces primarios ante el uso de arGLP-1 en humanos (10). Recientemente, un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados evidenció una asociación estadísticamente significativa con los arGLP-1, específicamente dulaglutida y los trastornos tiroideos en general (RR: 1,96; IC 95 %: 1,11–3,45; p < 0,020) (tabla 1) (10). Sin embargo, esta asociación no se reprodujo en desenlaces tiroideos específicos, como tiroiditis, bocio o alteración de las pruebas tiroideas a corto plazo (10, 18). Estos hallazgos sugieren la existencia de una posible asociación entre los arGLP-1 y los eventos tiroideos, aunque aún no se ha definido con claridad el tipo de trastorno específico ni la magnitud real de este riesgo.

Una de las hipótesis derivadas de estudios experimentales sugiere que la retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo podría verse modulada por la activación de los receptores de GLP-1. En este contexto, se ha descrito un posible patrón de supresión de la TSH, que podría asociarse a estados de tirotoxicosis, en algunos casos con predominio de T3 (10, 18). Asimismo, se ha propuesto que los arGLP-1 pueden ejercer efectos indirectos sobre la secreción de TSH a través de mecanismos metabólicos, como la pérdida de peso y la mejoría del control glucémico (18). No obstante, estos hallazgos son aún inconsistentes y requieren mayor evidencia para establecer su relevancia clínica.

De manera adicional, en una investigación realizada en Arabia Saudita se reportó una incidencia de hipotiroidismo asociado al uso de arGLP-1 de 128 por cada 10 000 personas al año. Asimismo, se realizó un análisis de riesgo estadístico en un estudio de cohortes comparando los arGLP1 y los iDPP4 y no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en el resultado compuesto de hipotiroidismo (HR: 1,04; IC 95 %: 0,69-1,57) (tabla 1) (18).

Estos hallazgos deben interpretarse con cautela y contextualizarse en la práctica clínica, considerando que únicamente alrededor del 30 % de los pacientes que reciben arGLP-1 en un esquema habitual cuentan con monitorización de la función tiroidea (18). En este escenario, y pese a la limitada evidencia disponible, surge la necesidad de cuestionar la pertinencia de incluir en futuras recomendaciones la monitorización periódica de pruebas tiroideas en pacientes en tratamiento con estos fármacos.

Cáncer de tiroides

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha señalado un posible incremento en el riesgo de cáncer medular de tiroides asociado al uso de arGLP-1, estimado entre 4,7 y 8 veces en comparación con otros antidiabéticos (4, 21). Esta asociación se ha planteado principalmente a partir de hallazgos en modelos animales, particularmente en roedores

expuestos a estos fármacos. Sin embargo, esto no ha sido confirmado claramente en los estudios pivotales ni en ensayos clínicos en humanos, lo que podría explicarse por la variabilidad en la expresión del receptor GLP-1 en el tejido tiroideo entre especies (4, 10, 11, 21).

A nivel celular, se ha propuesto que los efectos de los arGLP-1 sobre la glándula tiroides en cáncer podrían estar relacionados con la activación de los receptores de GLP-1 en células tiroideas (2, 4, 10). En el carcinoma papilar de tiroides, se ha descrito la presencia de los receptores GLP-1 en estados patológicos de la glándula mediante el uso de anticuerpos monoclonales y antireceptores de GLP-1 (4, 10). Por otra parte, estudios experimentales, particularmente con liraglutida y, en menor medida, con semaglutida, han sugerido que estos fármacos actúan sobre las células C tiroideas a través de la vía PI3K/AKT y de señales de la MAPK/Erk, asociándose con procesos de mitogénesis, proliferación, hiperplasia y adenomas, así como con un incremento en la liberación de calcitonina de manera dosis-dependiente. Estos efectos se han observado principalmente en condiciones de exposición supraterapéutica o prolongada, como la administración de dosis de hasta ocho veces la dosis máxima recomendada o de tratamientos de más de dos años (2, 4, 10, 11).

Se ha propuesto que diversos factores pueden enmascarar la asociación y el riesgo de cáncer de tiroides como, por ejemplo, el sexo femenino, la obesidad, la diabetes, la exposición a radiación ionizante, la ingesta de yodo y el tabaquismo (1, 4, 21). Adicionalmente, una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, realizada entre 2016 y 2022 en Rumania, evidenció que el riesgo de cáncer de tiroides aumenta de forma proporcional al incremento del índice de masa corporal, con estimaciones del 25 % en pacientes con sobrepeso y del 55 % en aquellos con obesidad (1, 4). Estos hallazgos sugieren que existen determinantes multifactoriales adicionales a los arGLP-1 que podrían influir en este desenlace y que deben ser considerados en su interpretación.

En contraste, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA agrega que la evidencia disponible en estudios clínicos no respalda la asociación causal de los arGLP-1 y el cáncer de tiroides (4, 21). El estudio Scale de obesidad con liraglutida no evidenció un aumento significativo de carcinoma medular de tiroides (tabla 2) (15). Lo mismo sucede con un estudio de cohorte escandinavo realizado a partir de bases de datos y registros sanitarios en Dinamarca, Noruega y Suecia, que utilizó como comparador los arGLP-1 (semaglutida y liraglutida) con iDPP4 e iSGLT2. Esta investigación evidenció que no existe un aumento significativo en el riesgo de carcinoma papilar y medular de tiroides con el uso de los arGLP-1 comparado con iDPP4; (HR: 0,93: IC 95 %: 0,66 a 1,31) y con iSGLT2; (HR: 1,16: IC 95 %: 0,65 a 2,05) en 3,9 años de seguimiento (tabla 1) (4, 21).

Este hallazgo continúa siendo objeto de debate en estudios clínicos y revisiones de la literatura, dada la persistencia de factores de confusión y diferencias en las características poblacionales (4, 10). En algunos estudios realizados en Rumania se ha reportado una incidencia muy baja < 1 % en el carcinoma papilar y medular de tiroides asociado al uso de arGLP-1 durante dos años de seguimiento (4, 10). En contraste, análisis basados en bases de datos del sistema nacional de salud en Francia han evidenciado una asociación entre el uso de estos fármacos y el desarrollo de cáncer de tiroides (HR: 1,58; IC 95 %: 1,27-1,95) (4).

Por lo tanto, resulta pertinente promover el desarrollo de estudios en contextos locales con poblaciones comparables que permitan generar estimaciones más precisas y extrapolables a nuestra comunidad. Asimismo, es importante considerar el tipo de arGLP-1 utilizado como terapia y asegurar el uso dentro de las dosis máximas recomendadas. Desde el punto de vista clínico, es razonable considerar una vigilancia tiroidea periódica en pacientes en tratamiento con estos fármacos, especialmente en aquellos con factores de riesgo, teniendo en cuenta que persiste la advertencia internacional de emplearlos con precaución en individuos con antecedente personal o familiar de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) (4, 10, 11, 21).

Tromboembólicos

Los fenómenos tromboembólicos han sido descritos con mayor frecuencia en individuos con

factores de riesgo como obesidad, edad avanzada, sedentarismo, uso de anticonceptivos, entre otros (5). Estos factores comparten una estrecha relación con enfermedades cardio-reno-vasculares que pueden predisponer a diabetes y otras etiologías arteriales (5). En este contexto, la presencia de factores de riesgo comunes ha generado interés en evaluar el impacto de los arGLP-1 sobre el riesgo trombótico, tanto en términos de posible beneficio como de potencial exacerbación de estos eventos (5).

La trombosis y la aterosclerosis responden a mecanismos fisiopatológicos distintos y hasta el momento no se han dilucidado completamente los mecanismos que expliquen la posible relación entre los arGLP-1 y los eventos tromboembólicos, como tromboembolismo pulmonar (TEP) o la trombosis venosa profunda (TVP) (5). Los primeros hallazgos surgieron a partir de metaanálisis realizados según los estudios Sustain-6 y Pioneer sobre la relación de semaglutida en sus presentaciones subcutánea y oral, con el riesgo de TVP (5, 17, 22). El estudio Scale diabetes describió hallazgos de pacientes con desenlaces de TEP y accidente cerebrovascular (ACV) trombóticos a los 44 días de seguimiento del uso de liraglutida (tabla 2) (16).

Recientemente, un metaanálisis y una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados realizados en China evaluaron la asociación entre el uso de arGLP-1 a dosis bajas y el riesgo de TEP y TVP. Se encontró significancia estadística únicamente para la TVP como desenlace secundario (OR: 1,64; IC 95 %: 1,14-2,36) y para la relación entre albiglutida y TVP (OR: 2,03: IC 95 %; 1,03-3,99) en el análisis según la duración del tratamiento. En las exposiciones superiores a 78 semanas no se observó una asociación estadísticamente significativa (OR: 0,66; IC 95 %; 0,33-1,30), a pesar de que se reportó un valor p global de 0,002 (tabla 1) (5). Estos resultados sugieren que, en los individuos con indicación para el uso de estos fármacos, deben evaluarse con precaución la dosis, el tipo de arGLP-1 y la duración del tratamiento, especialmente cuando esta supera los 1,5 años, para definir si existe un mayor riesgo de este desenlace (5). Aún existe un vacío en la literatura respecto al estudio de este posible efecto adverso.

Origen gastrointestinal de la tos crónica

Los pacientes con sobrepeso y obesidad tienen de por sí un mayor riesgo de desarrollar enfermedad por reflujo gastroesofágico y tos crónica asociada a esta etiología; sin embargo, se cree que al adicionar a la terapia un arGLP-1 a un paciente con ambas condiciones, podría generar fluctuaciones o exacerbaciones sintomáticas (12). Un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico evaluó esta asociación en pacientes con diabetes sin antecedente de tos o enfermedad por reflujo gastroesofágico, comparando el uso de arGLP-1 frente a iSGLT2, iDPP4 y sulfonilureas (12). El hallazgo de tos crónica fue significativo para usuarios de arGLP-1 en comparación con iDPP4 y sulfonilureas, (HR: 1,12: IC 95 %: 1,08-1,16), incluso con mayor significancia con arGLP-1 de larga acción (HR: 1,11: IC 95 %: 1,07-1,16), pero sin hallazgos significativos en comparación con iSGLT2 o arGLP-1 de corta acción (tabla 1) (12).

Las hipótesis fisiopatológicas asociadas al uso de arGLP-1 se han planteado a partir de sus efectos sobre el nervio vago, lo que conlleva un trastorno de la motilidad compatible con gastroparesia, pues el retraso del vaciamiento gástrico hace parte del mecanismo de acción de estos fármacos. Sin embargo, como efecto adverso, podrían producir reflujo laringofaríngeo y tos (2, 10, 12, 23). Se ha planteado que las alteraciones a distintos niveles del nervio vago podrían contribuir a la dismotilidad esofágica y a la aparición de microaspiraciones, lo que podría explicar los desenlaces previamente descritos (12, 23).

Reconocer esta asociación es de gran relevancia, pues la tos suele ser un síntoma de etiología multifactorial y un motivo de consulta que, en un número de pacientes, afecta de manera importante la calidad de vida, al no asociarse generalmente con un agente etiológico claro (12).

Hepatobilio-pancreáticos

La patología biliar ha sido descrita en la literatura como una de las reacciones adversas más consistentemente reportadas en pacientes tratados con arGLP-1, y se ha documentado como un evento relevante en múltiples ensayos clínicos aleatorizados (15, 20, 24). Sin embargo, en estudios

en los que no constituye un desenlace primario o de seguridad preespecificado, su reporte tiende a ser limitado, lo que podría contribuir a su subregistro y subdiagnóstico en la práctica clínica (3).

En los estudios Leader y Scale en obesidad, dentro de los desenlaces de seguridad, se observó un incremento en la ocurrencia de eventos biliares asociados al uso de liraglutida (tabla 2). En el estudio Leader, el 1,5 % y el 0,8 % de los pacientes tratados con liraglutida desarrollaron colelitiasis y colecistitis, respectivamente; estos desenlaces fueron más frecuentes que con placebo (15, 20). Más allá de este hallazgo, otros arGLP-1, como la semaglutida en su presentación subcutánea (SC) y la exenatida, cuyos efectos se han estudiado en los ensayos Step 2 y Exscel, respectivamente, son descritos por la FDA y EMA como fármacos que aumentan el riesgo de patología biliar, mientras que su posible asociación con el riesgo de pancreatitis sigue siendo objeto de estudio (tabla 2) (3, 24, 25).

Un metaanálisis y una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados reportaron una incidencia de patologías de la vesícula y las vías biliares, como colelitiasis y colecistitis, de 27 por cada 10 000 personas en usuarios de arGLP-1 en comparación con el placebo, pero sin evidencia significativa relacionada con cáncer de vías biliares (3). Se ha planteado que la asociación de estos medicamentos podría explicarse por la inhibición de la secreción de colecistoquinina mediada por los arGLP-1, lo que llevaría a la supresión de la motilidad y el vaciamiento de la vesícula biliar (2, 3). Este efecto, descrito como dependiente de la dosis, llegaría a ser evidente a los seis meses de haber inciado el tratamiento y, debido a que estos fármacos suelen utilizarse a largo plazo, este mecanismo podría contribuir a la aparición de eventos biliares (2, 3).

Adicionalmente, se evidenció, como efecto secundario del arGLP-1, el estímulo de la secreción pancreática de lipasa hasta tres veces por encima del límite superior de la normalidad, lo que podría llevar en algunos casos al diagnóstico de pancreatitis (2, 4, 13). Sin embargo, el estudio Scale sobre obesidad evidenció la elevación de las enzimas con casos significativos de pancreatitis en 0,4 por 100 pacientes al año (tabla 2) (15). En pacientes con diabetes tipo 2 que eran usuarios de semaglutida, el estudio Sustain-6 mostró, igualmente, un aumento de los niveles de lipasa y amilasa de forma leves a modera hasta en un 8 %, pero sin asociar una causalidad directa con pancreatitis o con otras condiciones de significancia clínica (11, 17). Esa condición también fue evidenciada y ha sido debatida en otros ensayos pivotales, como Award-5 para dulaglutida y Elixa para lixisenatida (tabla 2) (26, 27).

El hallazgo de patología biliar relacionada con colecistitis y colelitiasis fue aún más evidente en los pacientes que recibían arGLP-1 y presentaban una pérdida rápida de peso (RR: 2,29: IC 95 %: 1,64-3,18), en comparación con aquellos con diabetes (RR: 1,27: IC 95 % (1,14-1,43) p < 0,001) (2, 3). Asimismo, el riesgo fue mayor con su uso a dosis altas (definidas para semaglutida 1mg SC semanal y para dulaglutida 1,5mg SC semanal) y durante un tiempo prolongado, superior a 26 semanas (RR: 1,40: IC 95 %: 1,26-1,56) (tabla 1) (3).

Riesgo global de cáncer

El exceso de adiposidad constituye un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de cáncer. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) señala que aproximadamente el 40 % de los cánceres se asocian con la obesidad. En un contexto en el que también intervienen otros factores como la resistencia a la insulina, la diabetes y el tabaquismo (1, 14), algunas revisiones determinan una incidencia general de cáncer con el uso de arGLP-1 en 31,42 por 1000 personas alaño, pero sin riesgos estadísticamente significativos al compararlos con fármacos como los iSGLT2 (HR: 1,03; IC 95 %: 0,95-1,12) y los iDPP4 (HR: 0,98; 0,91-1,06) (14, 23).

Se ha descrito que los receptores de GLP-1 pueden expresarse en distintos órganos, además del tejido tiroideo y retiniano previamente mencionado, como el músculo liso y cardiaco, el tejido adiposo, el pulmón, el riñón, el páncreas y el sistema nervioso central (11, 13). Dada su probable correlación con el desarrollo de cáncer en diferentes tejidos, se hizo una revisión sistemática de 80 ensayos clínicos aleatorizados con población de América, Europa y Asia, en la que se aplicó una aleatorización mendeliana para definir variantes carcinogénicas en

el gen GLP1R y el riesgo de desarrollar 14 tipos de cáncer en usuarios de arGLP-1 (13).

Este estudio definió que la expresión del gen GLP1R podía asociarse a la disminución del riesgo de carcinoma basocelular (OR: 0,92; IC 95 %: (0,85-0,99) p 0,029) y cáncer de mama (OR: 0.92; IC 95 % (0,88-0,96) p < 0,001) (tabla 1) (13), al atenuar la proliferación de la celularidad mamaria compatible con carcinogénesis, la acción antiinflamatoria de los ar-GLP1 y la inhibición del NF-kB o activación del AMPc en la vía génica del CREB (13, 14). Sin embargo, el estudio Scale para obesidad, y en pacientes con prediabetes, evidenció que las pacientes que utilizaron liraglutida vs placebo mostraron un aumento en la incidencia de lesiones premalignas y malignas de la mama, pero sin evidencia estadística clara en relación a este hallazgo con relación de 0,2 por 100 pacientes al año (tabla 2). Se cree que esto puede deberse a una mayor detección de lesiones mamarias asociado a la pérdida de peso (2, 15).

Esta revisión sistemática mostró una asociación del gen GLP1R con un posible aumento del riesgo de cáncer de colon y recto (OR: 1,12: IC 95 % (1,07-1,18) p < 0,001) (tabla 1) (13). A partir de este hallazgo, se plantea teóricamente que el tejido sano del enterocito expresa receptores de GLP-1 en condiciones normales; sin embargo, el estímulo del arGLP-1 potenciaría la señalización WNT y la hipermetilación del ADN (13), lo que sugiere que los arGLP-1 podrían potenciareal desarrollo de este desenlace.

Un estudio de cohortes retrospectivo, realizado en bases de datos nacionales de Estados Unidos en adultos mayores de 65 años, evidenció que los arGLP-1, en poblaciones con diabetes tipo 2, se asociaron con un menor riesgo de cáncer de vejiga (HR: 0,57: IC 95 %: 0,38-0,85), pero con un mayor riesgo de cáncer de endometrio (HR: 1,55: IC 95 %: 1,01-2,37) en comparación con los iDPP4 (tabla 1) (14). Asimismo, se observó un mayor riesgo de cáncer renal en comparación con los iSGLT2 (HR: 1,43: IC 95 %: 1,06-1,92), lo que resulta controvertido debido a los efectos conocidos de los arGLP-1 en la mejoría de la función renal (14).

No se observó un aumento en el riesgo de cáncer de ovario (OR: 0,99: IC 95 %: 0,90-1,09) p 0,827), cáncer de pulmón (OR: 1,01: IC 95 % (0,93-1,10) p 0,760), ni en otros estudios en cáncer de páncreas (OR: 0,25: IC 95 %: 0,03-2,24) (2, 4, 13). Algunos estudios en adultos mayores proponen como tema de debate la probabilidad de un menor riesgo de cáncer de páncreas (HR: 0,56: IC 95 %: 0,35-0,87) al comparar los arGLP-1 con iDPP4 (14). Sin embargo, la FDA y EMA describen que los efectos pancreáticos no tienen una relación causal suficiente con el uso de los arGLP-1 (13).

Cambios faciales y capilares en la piel

La pérdida de peso asociada con el uso de arGLP-1 puede acompañarse de cambios en la apariencia facial y capilar. Uno de los fenómenos más conocidos es el denominado "Ozempic face", caracterizado por la pérdida de volumen facial, laxitud cutánea y una apariencia de envejecimiento más pronunciada (28). Estos cambios podrían relacionarse con la disminución del tejido adiposo facial y las modificaciones del soporte estructural de la piel con una posible contribución adicional de los efectos de la señalización de los arGLP-1 sobre el tejido adiposo blanco dérmico, que aún se encuentran en investigación (28). Por tanto, no es posible atribuir estas manifestaciones exclusivamente a un efecto directo asociado a este grupo farmacológico.

Las alteraciones capilares también han despertado interés, especialmente por los reportes de pérdida de cabello durante el tratamiento con arGLP-1. La evidencia que relaciona los arGLP-1 con las alteraciones capilares es contradictoria, ya que algunos informes describen un posible crecimiento del cabello en determinados tipos de alopecia (androgenética y cicatricial), mientras que se ha observado una asociación más frecuente con el efluvio telógeno (29). La pérdida rápida de peso, junto con los cambios metabólicos y nutricionales que pueden acompañarla, constituye una posible explicación de la caída del cabello, sin que se haya demostrado una relación causal directa con los arGLP-1 (29). Es importante evaluar cuidadosamente a los pacientes; además, se sugiere que se realicen nuevos estudios prospectivos que permitan comprender mejor cómo actúan estos medicamentos sobre el folículo piloso (29).

Alteraciones osteomusculares

La pérdida sostenida de peso se asocia con una disminución de la masa magra, cuyas consecuencias a largo plazo sobre la función muscular y la salud ósea todavía no se conocen con claridad (23). En un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado en 195 adultos con obesidad sin diabetes, el tratamiento con liraglutida 3,0 mg durante 52 semanas, tras una dieta hipocalórica inicial, redujo la densidad mineral ósea de la cadera y de la columna lumbar frente al ejercicio (diferencia media: −0,013 y −0,016 g/cm², respectivamente), mientras que la combinación de liraglutida y ejercicio la preservó pese a una mayor pérdida de peso (30). Aunque estos hallazgos merecen atención, aún no está claro si se traducen en un mayor riesgo de fracturas a largo plazo (23) y respaldan la importancia de acompañar el tratamiento farmacológico con programas de ejercicio (30).

Nuevas moléculas y perfil de seguridad

Las perspectivas futuras se enfocan en estudios e investigaciones en busca de un fármaco que tenga los múltiples beneficios de los arGLP-1 y pueda utilizarse a largo plazo con menos efectos adversos. Algunos fármacos como el orforglipron, como se demostró en el estudio Attain-1, en su presentación oral, el cual es indicado en obesidad y sobrepeso, promete una reducción de peso variable a mayor dosis, y alcanza una reducción del 7,5-11 % en conjunto con los hábitos de estilo de vida saludable hasta 72 semanas de seguimiento (31). Este es el primer arGLP-1 oral no peptídico que podría estar disponible en el mercado para la pérdida de peso; sin embargo, no está indicado para pacientes con diabetes (31, 32). Al ser una molécula no peptídica, orforglipron podría administrarse independiente al consumo de alimentos, con la limitante de que existen moléculas subcutáneas con mejor perfil en porcentaje de pérdida de peso (32).

Otros proyectos mencionan la combinación entre cagrilintida y semaglutida (CagriSema) como un análogo de acción prolongada de la amilina. Esta es una hormona secretada por las células beta pancreáticas después de la insulina en la etapa postprandial, que tiene como fin mejorar la saciedad al disminuir el vaciamiento gástrico, pues crea un efecto sinérgico con semaglutida (32). Aún no se encuentra disponible en el mercado, pero pretende lograr una pérdida hasta del 20 % de peso, lo que es mejor que los estudios de cada fármaco de manera independiente, con una población objetivo de individuos con sobrepeso, obesidad y diabetes (32).

Algunas moléculas ya conocidas trabajan en sus indicaciones asociadas a comorbilidades. La tirzepatida es un análogo dual de GLP-1 y del péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) (1). Fue evaluado en el Surmount-1 en pacientes con obesidad y sin diabetes con fines de pérdida de peso, y en el Surmount-OSA en pacientes con obesidad y apnea obstructiva del sueño (33, 34). Asimismo, se estudió la semaglutida para enfermedad por hígado graso no alcohólico (Nafld), con un impacto en la disminución de la inflamación y la fibrosis hepática (32, 35, 36).

La retratutida es un agonista de receptores GLP-1/GIP/glucagón de tercera generación que tiene efecto triple sobre las incretinas intestinales y del tronco encefálico, la cual promueve la liberación de insulina (23). Se ha venido evaluando su utilidad en tratamientos para la pérdida de peso, la diabetes y el control cardiovascular (23). A medida que surgen nuevas opciones de tratamiento, debe evaluarse cuidadosamente su perfil de seguridad, pues los estudios indican que siguen asociándose con efectos gastrointestinales importantes, así como otros efectos secundarios por describir, que dependen de la dosis y el tiempo de uso.

Pérdida de peso y bienestar psicológico

La respuesta ponderal no implica necesariamente una mejoría equivalente de la autoestima, la imagen corporal o el bienestar emocional. Los reportes de depresión, ideación suicida y autolesión durante el tratamiento motivaron a que se hicieran evaluaciones regulatorias de seguridad. En enero de 2026, la FDA analizó 91 ensayos controlados con placebo, con 107 910 participantes y una cohorte de 2 243 138 pacientes con diabetes tipo 2 del sistema Sentinel. A estos pacientes no se les había identificado un aumento del riesgo de ideación o conducta suicida ni otros eventos psiquiátricos, como ansiedad o depresión. En consecuencia, se solicitó retirar esta advertencia de la información de prescripción de liraglutida, semaglutida y tirzepatida indicadas para el control del peso (37). Sin embargo, la ausencia

de un aumento del riesgo poblacional no excluye que algunos pacientes presenten síntomas afectivos durante el seguimiento, por lo que se recomienda indagar activamente los cambios del estado de ánimo y remitir a valoración por salud mental a quienes manifiesten ideación suicida (37). Como pregunta de investigación, persiste si la discrepancia entre las expectativas de cambio corporal, la trayectoria ponderal y los resultados percibidos influye en la salud mental de estos pacientes. Responderla requiere estudios prospectivos con evaluación basal y seriada de la salud mental, la imagen corporal y la autoestima.

Conclusiones

En conjunto, algunos estudios evidencian un menor riesgo de progresión de trastornos psiquiátricos con los arGLP-1; sin embargo, la relación entre estos medicamentos, la pérdida de peso y la salud mental sigue siendo compleja y aún no es posible establecer una relación causal. Por ello, durante el seguimiento, es importante conocer no solo el peso perdido o alguna reacción orgánica, sino también cómo se siente el paciente y cómo estos cambios están influyendo en su bienestar emocional.

A nivel oftalmológico, se han descrito eventos poco frecuentes, como neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (Naion), maculopatía y retinopatía. En contraste, la evidencia en relación con patologías tiroideas y cáncer papilar o medular de tiroides permanece controvertida. En el ámbito vascular, el riesgo de trombosis venosa profunda se considera aún emergente y no completamente esclarecido, al igual que algunos otros efectos, como la tos crónica, la cual posiblemente es mediada por el nervio vago.

Respecto al sistema pancreatobiliar, no se ha evidenciado un incremento consistente en el diagnóstico de pancreatitis, a pesar de que se han manifestado elevaciones en enzimas pancreáticas en estudios pivotales; sin embargo, sí se ha documentado un aumento en la incidencia de eventos biliares, como colelitiasis y colecistitis. En cuanto al riesgo oncológico global, los hallazgos disponibles no son concluyentes y sugieren que las asociaciones observadas, incluyendo cáncer colorrectal, renal y endometrial, podrían estar influenciadas por factores metabólicos subyacentes, más que por un efecto directo de los arGLP-1.

En la mayoría de los sistemas evaluados, los arGLP-1 se asocian con una disminución global de riesgos y con la presencia de eventos adversos poco frecuentes, identificados en análisis poblacionales, algunos de ellos con significancia estadística. No obstante, es fundamental mantener un seguimiento clínico estrecho de los pacientes en tratamiento con estos fármacos, considerando su acción sobre múltiples órganos, mediada por la amplia expresión del receptor GLP-1.Esto implica un potencial espectro de efectos adversos que debe vigilarse de manera individualizada.

El profesional de la salud debe tomar decisiones individualizadas, conociendo el espectro completo de los posibles efectos de estos fármacos en tendencia, y considerar el balance entre los riesgos y los beneficios de interrumpir o continuar el tratamiento. Asimismo, debe considerarse oportunamente la posible asociación del fármaco como diagnóstico diferencial de patologías subyacentes, a fin de evitar diagnósticos tardíos o incorrectos. Es probable que, en el futuro, los pacientes puedan requerir estudios paraclínicos de seguimiento ante la incidencia en aumento de múltiples efectos sistémicos asociados al uso de arGLP-1.

En Colombia y Latinoamérica, resulta necesario basarse en estudios locales con esquemas poblacionales similares para definir una incidencia de efectos adversos más exacta y extrapolable a nuestra comunidad. Además, es necesario tener en cuenta el tipo de arGLP-1 utilizado como terapia base y que el modo de administración no exceda dosis máximas.

Agradecimientos

Agradecemos el tiempo, la oportunidad de aprendizaje y discusión que ha surgido entre pares académicos en torno a la elaboración de este escrito, el cual fue producto del encuentro entre profesionales de la salud en las áreas de endocrinología, epidemiología y medicina familiar.

Contribución de autores

Laura Sofía Gálvez Garrido: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, escritura (revisión y edición). Oscar Fabián Rojas-Gomez: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, escritura (revisión y edición). Carlos Eduardo Jiménez-Canizales: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, escritura (revisión y edición).

Implicaciones éticas

Confirmamos además que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores mencionados y que no hay otras personas que cumplan los criterios de autoría, y no figuren en la lista. Confirmamos que el manuscrito se ha enviado exclusivamente a esta revista y no está publicado en prensa ni ha sido enviado a ningún otro lugar. Es un estudio sin riesgo.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la escritura ni publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaramos no tener conflictos de interés respecto a los temas previamente mencionados y descritos, pues se trata de una revisión narrativa de la literatura y de ensayos clínicos actualizados que tiene como fin dar un aporte adicional a la discusión académica de los arGLP-1 y sus efectos adversos.

Uso de la inteligencia artificial (IA)

Durante la preparación de este artículo, los autores utilizaron Perplexity Pro para ajustar la extensión del texto, así como para revisar la gramática. También usaron DeepL para traducir el resumen y las palabras clave. Tras utilizar estas herramientas o servicios, los autores revisaron y modificaron el contenido según fue necesario y asumen toda la responsabilidad por el contenido de la publicación.

Declaración de datos abiertos

La base de datos anonimizada de las revisión de la literatura está disponible a través del autor correspondiente con previa solicitud razonable.

Referencias

[1] Cruz-Rojas JD, Jiménez-Canizales CE, Bahamón-Rivera H. Perspectivas en el manejo de la obesidad según la evidencia actual. Acta Méd Col. 2025; 50(3 Supl). https://doi.org/10.36104/amc.2025.4884

[2] Christensen RM, Juhl CR, Torekov SS. Benefit-risk assessment of obesity drugs: Focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Drug Saf. 2019; 42: 957-71. https://doi.org/10.1007/s40264-019-00812-7

[3] He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, *et al*. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2022; 182(5): 513-519. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338

[4] Ionut Feier CV, Vonica RC, Faur AM, Streinu DR, Muntean C. Assessment of thyroid carcinogenic risk and safety profile of GLP1-RA semaglutide (ozempic) therapy for diabetes mellitus and obesity: A systematic literature review. Int J Mol Sci. 2024; 25(8), 4346. https://doi.org/10.3390/ijms25084346

[5] Liu Y, He L, Han S, Ping F, Li W, Xu L, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2025; 14(9): e039446. https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039446

[6] Tang H, Lu Y, Donahoo WT, Westen SC, Chen Y, Bian J, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk for depression in older adults with type 2 diabetes: A target

trial emulation study. Ann Intern Med. 2025; 178(3): 315-326. https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-01347

[7] Taipale H, Taylor M, Lähteenvuo M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Tiihonen J. Association between GLP-1 receptor agonist use and worsening mental illness in people with depression and anxiety in Sweden: A national cohort study. Lancet Psychiatry. 2026; 13(4): 327-335. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(26)00014-3

[8] Lakhani M, Kwan ATH, Mihalache A, Popovic MM, Nanji K, Xie JS, *et al*. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with optic nerve and retinal adverse events: A population-based observational study across 180 countries. Am J Ophthalmol. 2025; 277: 148-168. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.05.007

9. Liu L, Mohan S, Wu L. GLP-1 receptor agonists and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: What an endocrinologist needs to know. J Clin Endocrinol Metab. 2026; 111(1): e308-e313. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf541

[10] Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, *et al*. Use of GLP-1 receptor agonists and occurrence of thyroid disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol. 2022; 13: 927859. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927859

[11] Morales DR, Bu F, Viernes B, DuVall SL, Matheny ME, Simon KR, *et al*. Risk of thyroid tumors with GLP-1 receptor agonists: A retrospective cohort study. Diabetes Care. 2025; 48(8): 1386-1394. https://doi.org/10.2337/dc25-0154

[12] Gallagher TJ, Razura DE, Li A, Kim I, Vukkadala N, Barbu AM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and chronic cough. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2026; 152(2): 163-171. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2025.4181

[13] Sun Y, Liu Y, Dian Y, Zeng F, Deng G, Lei S. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with risk of cancers-evidence from a drug target Mendelian randomization and clinical trials. Int J Surg. 2024; 110(8): 4688-4694. https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001514

[14] Lu Y, Dai H, Tang H, Donahoo WT, George TJ, Sun RC, *et al*. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cancer risk in older adults with type 2 diabetes. Obesity. 2025; 34(52): 75-87. https://doi.org/10.1002/oby.24366

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

[16] Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, *et al*. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The Scale diabetes randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314(7): 687-699. https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676

[17] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1834-1844. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141

[18] Alfakhri A, Almadani O, Alroba R, Alrwisan A, Alshaya O, Albogami Y. The risk of hypothyroidism with the use of GLP-1 receptor agonists in Saudi Arabia. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2026; 35(1): e70315. https://doi.org/10.1002/pds.70315

[19] 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. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3

[20] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al*. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;

375: 311-322. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827

[21] Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Jonasson C, *et al*. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. BMJ. 2024; 385: e078225. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078225

[22] Yin DG, Ding LL, Zhou HR, Qiu M, Duan XY. Comprehensive analysis of the safety of semaglutide in type 2 diabetes: A meta-analysis of the Sustain and Pioneer trials. Endocr J. 2021; 68(6): 739-742. https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0129

[23] Rosen CJ, Ingelfinger JR. GLP-1 receptor agonists. N Engl J Med. 2026; 394(13): 1313-1324. https://doi.org/10.1056/NEJMra2500106

[24] Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, *et al*. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (Step 2): A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021; 397(10278): 971-984. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0

[25] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, *et al*. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377(13): 1228-1239. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917

[26] Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (Award-5): A randomized, phase III study. Diabetes Obes Metab. 2015; 17(9): 849-858. https://doi.org/10.1111/dom.12479

[27] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, *et al*. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015; 373(23): 2247-2257. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225

[28] Fathizadeh BS, Hwang MAS, Hoss ME. Ozempic face and facial aging. Clinics in Dermatology. Elsevier; 2026. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2026.10.004

[29] Seyed Jafari SM, Caro G, Lipner SR, Iorizzo M. The impact of GLP-1 receptor agonists on hair: Beneficial effects or adverse outcomes? Am J Clin Dermatol. 2026; 27: 579-586. https://doi.org/10.1007/s40257-026-01021-6

[30] Jensen SBK, Sørensen V, Sandsdal RM, Lehmann EW, Lundgren JR, Juhl CR, *et al*. Bone health after exercise alone, GLP-1 receptor agonist treatment, or combination treatment: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2024; 7(6): e2416775. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.16775

[31] Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, Alfaris NF, Ciudin A, Yokote K, *et al*. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist for obesity treatment. N Engl J Med. 2025; 393(18): 1796-1806. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511774

[32] Rubin R. Data on 3 new GLP-1 Drugs for weight loss that may be approved this year. JAMA. 2026; 335(8): 653-655. https://doi.org/10.1001/jama.2026.0287

[33] 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): 205-216. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038

[34] 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(13): 1193-1205. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404881

[35] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, *et al*. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J

Med. 2021; 384:1113-1124. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395

[36] Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, *et al*. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. N Engl J Med. 2025; 392: 2089-2099. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413258

[37] U.S. Food and Drug Administration. FDA requests removal of suicidal behavior and ideation warning from glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) medications. 2026 https://www.fda.gov/media/190557/download