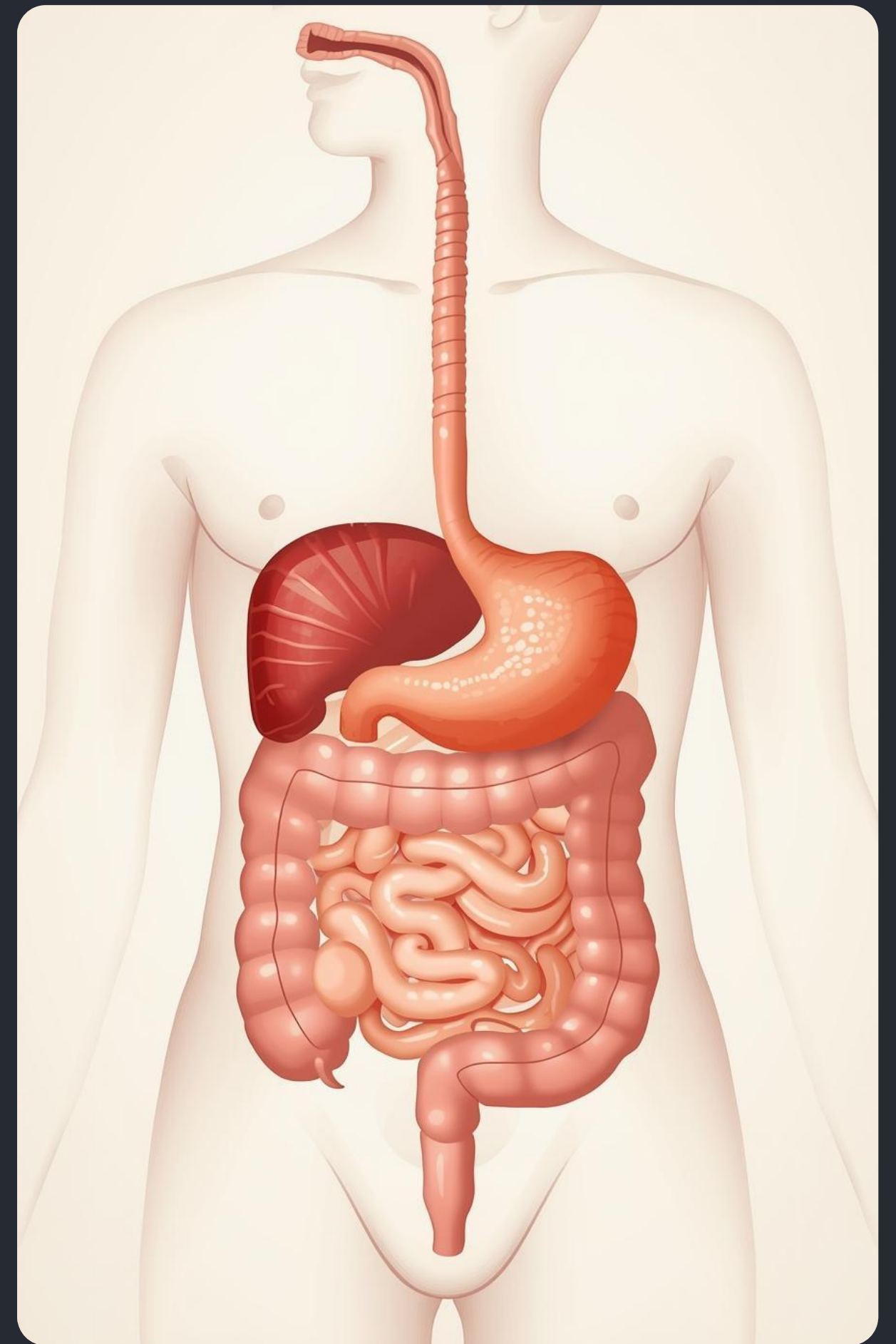


Agonistas GLP-1 y Duales: Efectos Secundarios Digestivos

Francisco José Rancel Medina
Complejo Asistencial Universitario de Palencia



Introducción a los aGLP-1 y Duales

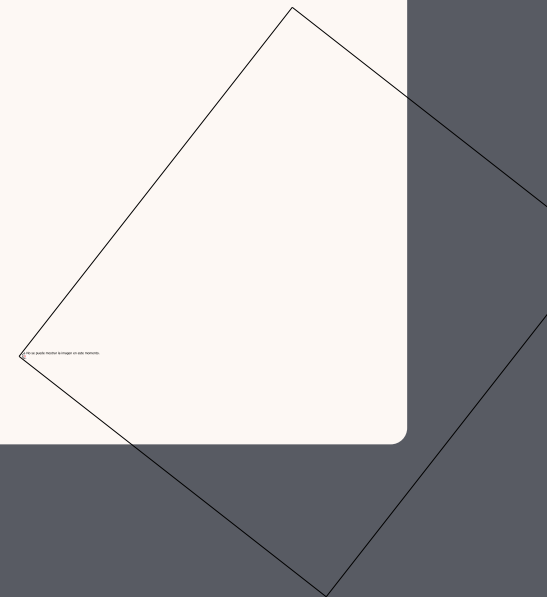
Importancia clínica y uso principal

Los aGLP-1 (análogos del péptido similar al glucagón tipo 1) son cruciales en el tratamiento de diabetes y obesidad, destacando su creciente uso y la necesidad de entender sus efectos secundarios digestivos.

Los aGLP-1 actúan estimulando los **receptores GLP-1**, básicos en la regulación de la secreción de insulina y el control de la glucosa en el organismo.

La activación de estos receptores también altera la motilidad gástrica.

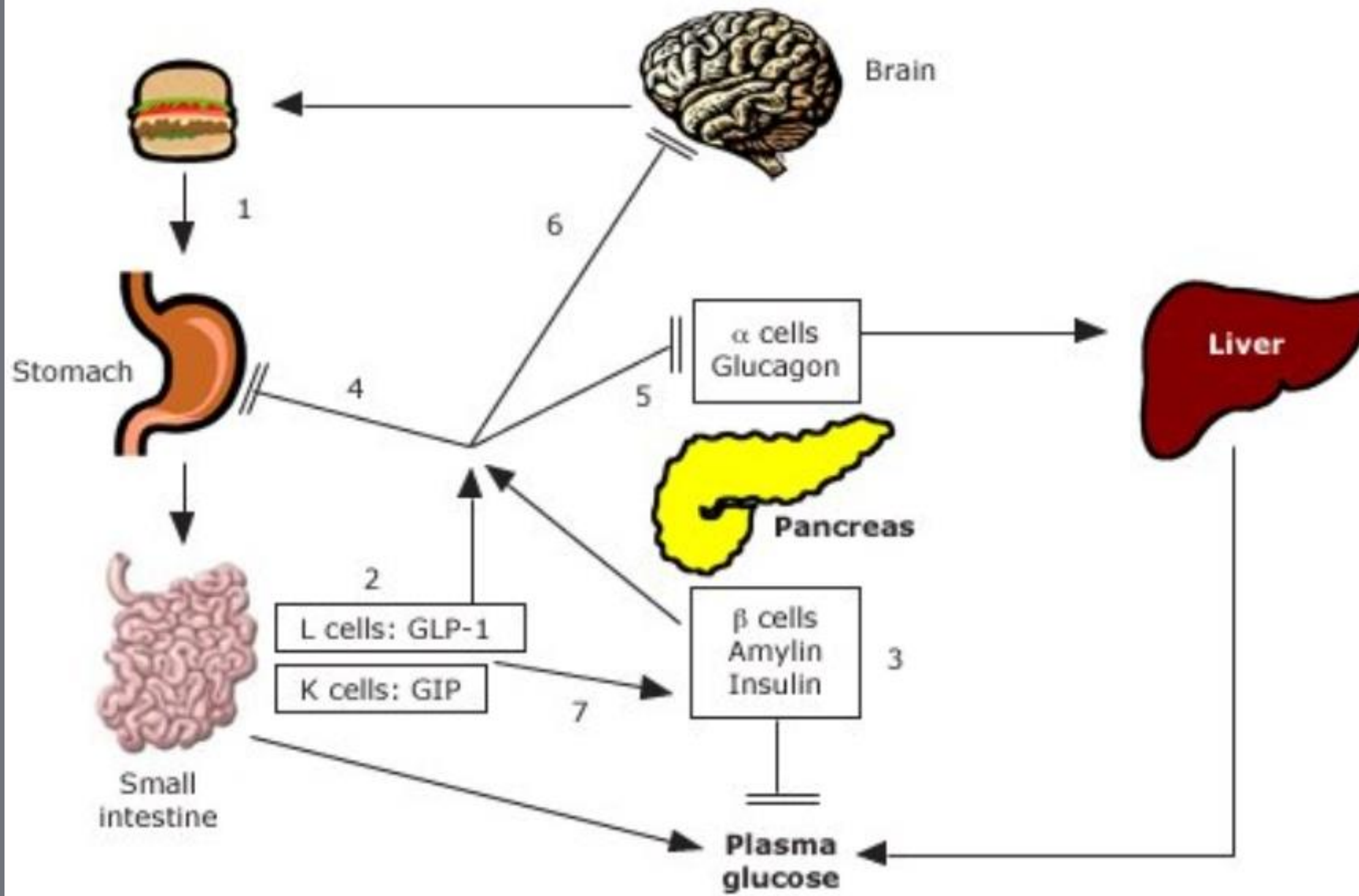
Además, los GLP influyen en la sensación de saciedad a nivel central, y en la secreción de hormonas gastrointestinales.



Mecanismo de Acción

¿Qué son los agonistas GLP-1? De la fisiología a la farmacología

- GLP-1 endógeno: La incretina clave
 - Origen: Producido por las células L del íleon distal y colon en respuesta a la ingesta de nutrientes.
 - Función principal: Hormona incretina → potencia la secreción de insulina dependiente de glucosa.
 - Destino: Es degradado rápidamente por la enzima DPP-4 (vida media: ~2 minutos).
- GIP (Polipéptido Insulinotrópico dependiente de Glucosa): Producido por células K del duodeno y yeyuno. También degradado por DPP-4.
- Fármacos:
 - Agonistas GLP-1 (arGLP-1): Análogos del GLP-1 humanos modificados para ser resistentes a la DPP-4. Vida media prolongada (desde horas hasta días).
 - Resultado: Vida media prolongada (desde horas hasta días), permitiendo niveles farmacológicos sostenidos.
 - Agonistas Duales (Ej. Tirzepatida): Análogos de una sola molécula diseñada para activar tanto los receptores de GIP como los de GLP-1.



En individuos sanos, (1) la ingestión de alimentos produce (2) la liberación de péptidos gastrointestinales (GLP-1 y GIP), así como (3) hormonas de las células beta pancreáticas (insulina y amilina). El GLP-1 y la amilina, en particular, tienen efectos inhibitorios sobre (4) el vaciamiento gástrico, (5) la liberación de glucagón y (6) el apetito. (7) Tras la absorción de alimentos, el GLP-1 y el GIP promueven la secreción de insulina, también conocida como efecto incretina. En la diabetes, estos pasos se ven alterados.

Mecanismos de Acción Relevantes para la Práctica Digestiva: aGLP-1

- **1. Mecanismo Pancreático (Metabólico Principal):**

- Estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa.
- Supresión de la secreción de glucagón.

-> Consecuencia: mejor control glucémico en diabetes tipo 2.*

- **2. Mecanismos Gastrointestinales (Clave para los Efectos Secundarios):**

- **Vaciamiento Gástrico:** fuerte inhibición del vaciamiento gástrico a través de la relajación del fundus gástrico y la ralentización de la motilidad antral.

-> Consecuencia: Aumenta la saciedad, pero es la causa principal de náuseas y plenitud postprandial.

- **Motilidad Intestinal:** evidencia de que puede ralentizar el tránsito intestinal, contribuyendo al *estreñimiento*.

- **3. Mecanismo Vía Central:**

- **Regulación del Apetito (Vía Central):** actúan en el sistema nervioso central (núcleo del tracto solitario, hipotálamo) para inducir saciedad y reducir el apetito.

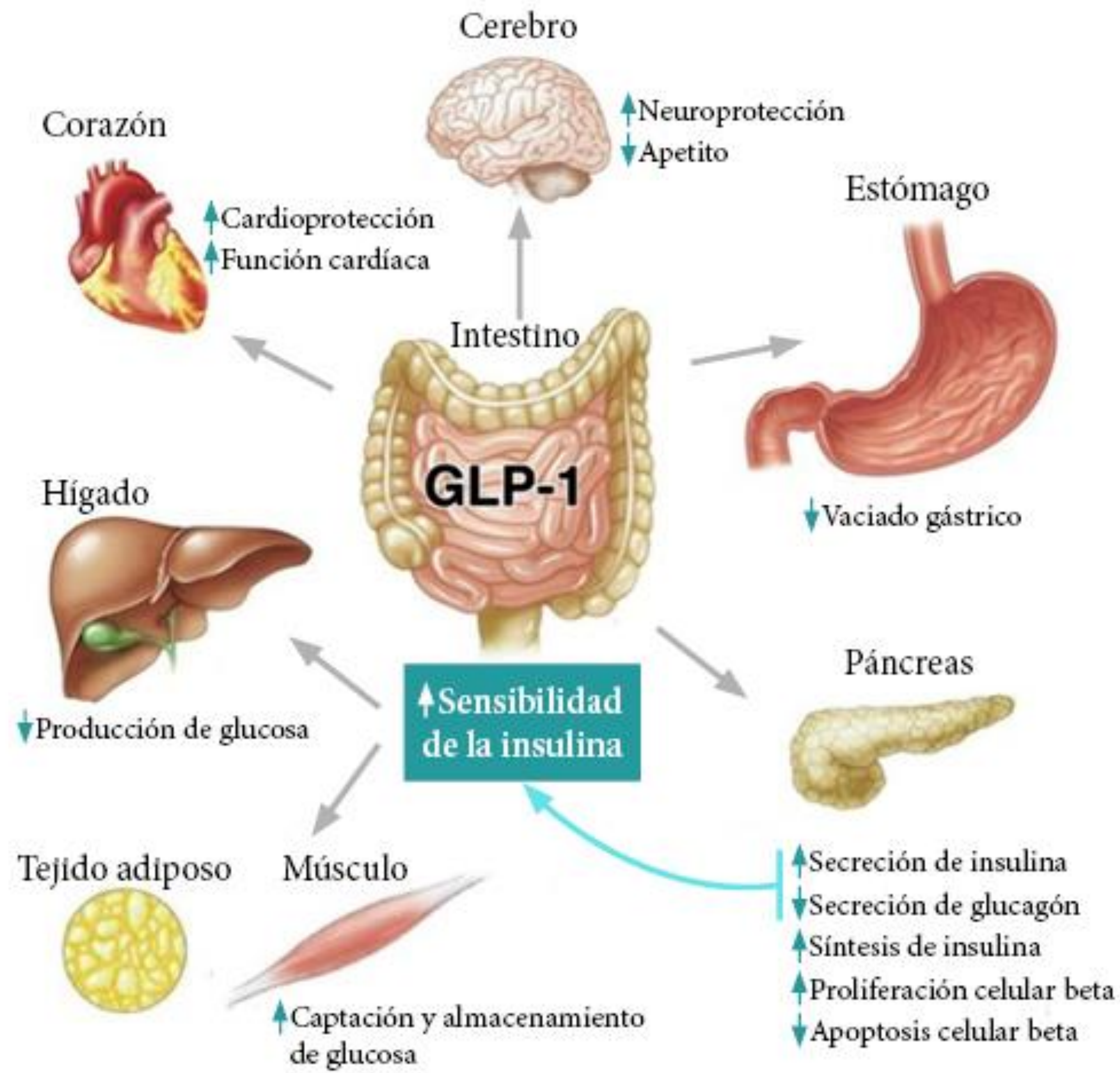
Mecanismos de Acción Relevantes para la Práctica Digestiva: Duales.

- ***Agonistas Duales (GIP/GLP-1) - Tirzepatida:***

- Mecanismo Dual Sinérgico:

- GIP: Potencia los efectos del GLP-1, con un papel particular en la movilización y utilización de lípidos. A nivel central, puede potenciar la señal de saciedad.
- GLP-1: Conserva los mecanismos clave descritos arriba.

- *Implicación Clínica Clave:* El efecto de enlentecimiento del vaciamiento gástrico de Tirzepatida es cuantitativamente menor que el de algunos arGLP-1 puros (ej. Liraglutida). Esto puede traducirse en un perfil de efectos secundarios digestivos potencialmente diferente.



Effects of GLP1

↑ *Satiety*

↑ *Insulin*
↓ *Glucagon*
↑ *Beta Cell Proliferation*
↓ *Beta Cell Apoptosis*

↑ *Nausea*
↓ *Gastric Emptying*

↓ *Hepatic Glucose Production*

↑ *Insulin sensitivity*

Brain



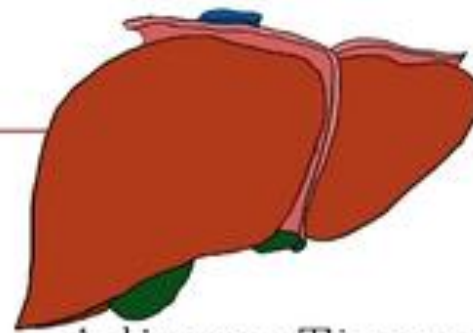
Pancreas



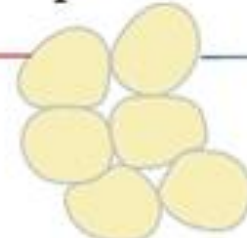
GI Tract



Liver



Adipose Tissue



Effects of GIP

↑ *Insulin*
↑ *Glucagon*
↑ *Beta Cell Proliferation*
↓ *Beta Cell Apoptosis*

↓ *Nausea*

↑ *Lipid Buffering Capacity*
↓ *Triglycerides*
↑ *Insulin sensitivity*

Indicaciones clínicas y clasificación

- **Indicaciones Aprobadas:**

- **ANÁLOGOS GLP-1 y AGONISTAS DUALES:**

- Diabetes Mellitus Tipo 2: no controlados con dieta y ejercicio: en monoterapia o junto con otros antidiabéticos.
 - Obesidad y Sobrepeso: $IMC \geq 30$ o ≥ 27 con comorbilidad.

- Dulaglutida-Exenatida sólo indicación en DM2.
 - “Reducción de eventos cardiovasculares”.

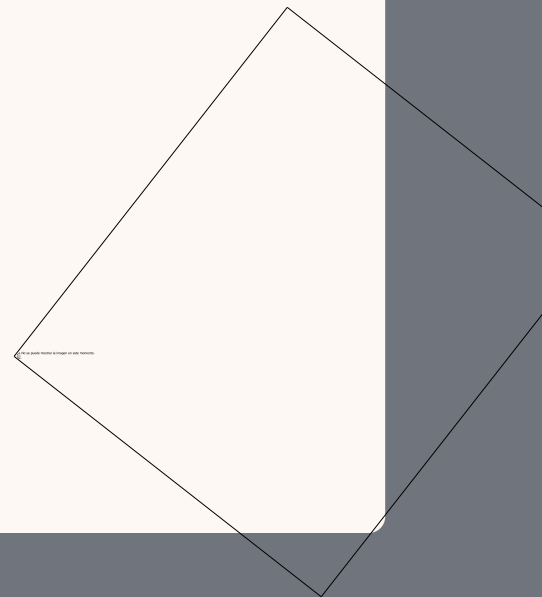
- **Clasificación por Mecanismo y Frecuencia:**

- **Agonistas GLP-1:**

- Corta duración (Diarios): Exenatida BID, Lixisenatida.
 - Larga duración (Semanales): Semaglutida (v.o. diaria), Dulaglutida, Exenatida LAR.

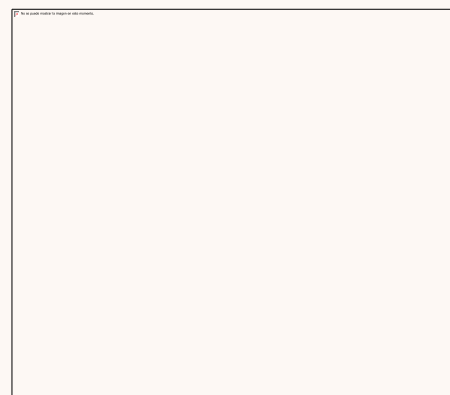
- **Agonistas Duales GIP/GLP-1:**

- Larga duración (Semanal): **Tirzepatida.**



Efectos Secundarios Digestivos de arGLP-1 y Agonistas Duales: Epidemiología y Espectro Clínico

De lo más frecuente a lo más complejo





SYSTEMATIC REVIEW



Clinical Research

Effects of tirzepatide on weight management in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis

Eduardo Cerchi ¹✉, Paula Arruda do Espirito Santo², Mariana Carvalho de Oliveira³, Carolina Castro Porto Silva Janovsky⁴ and Bruno Halpern ⁵

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2025

AIMS: To conduct a systematic review and meta-analysis comparing tirzepatide *versus* placebo for weight management, with analyses stratified by diabetes status to precisely assess its efficacy and safety in individuals with and without diabetes.

METHODS: We systematically searched MEDLINE, Embase, and Cochrane Library for randomized controlled trials comparing once-weekly tirzepatide (5–15 mg) *versus* placebo in adults with or without diabetes for at least 26 weeks. For each subpopulation analysis, the random-effects model was used to calculate pooled risk ratios (RRs) and mean differences (MDs), with their 95% confidence intervals, for dichotomous and continuous endpoints, respectively. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

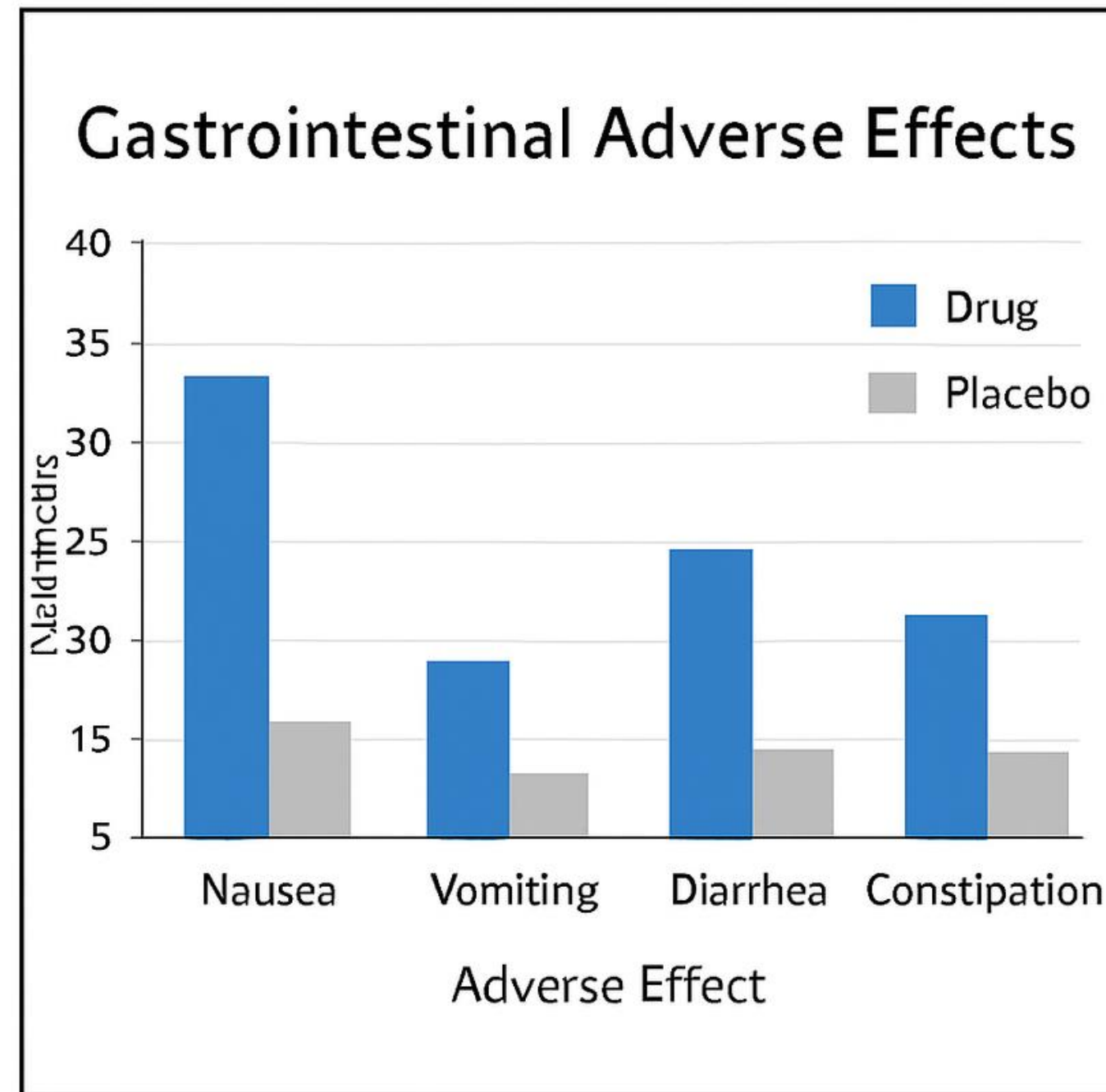
RESULTS: We included five trials ($n = 2,174$) in patients with diabetes ($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$) and five ($n = 4,467$) in patients without diabetes ($BMI \geq 27$ [≥ 24 in Asia] kg/m^2). Compared with placebo, tirzepatide led to significantly greater relative and absolute weight reductions in patients with (RR -9.54% , $p < 0.01$; MD -9.06 kg , $p < 0.01$) and without diabetes (RR -17.15% , $p < 0.01$; MD -18.11 kg , $p < 0.01$). In both subpopulations, tirzepatide also significantly increased the probability of achieving weight reductions of $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, and $\geq 15\%$, as well as improved BMI, waist circumference, blood pressure, hemoglobin A1c, and lipid levels. Notably, weight-related benefits with tirzepatide were significantly greater in patients without diabetes, whereas its safety was similar across subpopulations and predominantly consisted of mild to moderate, well-tolerated adverse events.

CONCLUSIONS: Compared with placebo, tirzepatide resulted in statistically significant and clinically meaningful weight reduction, especially in patients without diabetes (with overweight/obesity), with an acceptable safety profile.

International Journal of Obesity; <https://doi.org/10.1038/s41366-025-01920-4>

Efectos 2arios: "Casi la Regla, no la Excepción"

- Los efectos GI son los
tratamiento, pero...:
 - Son predominante
 - Ocurren hasta en
la dosis.
 - Su incidencia es de
 - Suelen ser transito



del abandono del

dependiendo del fármaco y

ación o al aumentar dosis.

Efectos 2arios: "Casi la Regla, no la Excepción"

- Tirzepatida (Agonista Dual):
 - Los estudios (SURPASS, SURMOUNT) muestran un perfil de tolerabilidad GI generalmente superponible al de los arGLP-1 potentes (ej., Semaglutida): náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento..
 - Sin embargo, algunos análisis sugieren una *incidencia numéricamente menor* de náuseas y vómitos → efecto atenuado sobre el vaciamiento gástrico.
 - La diarrea puede ser ligeramente más frecuente.

Fisiopatología y clínica de los efectos GI

- **Mecanismo Central: Enlentecimiento del vaciamiento gástrico** y acción a nivel del SNC (núcleo del tracto solitario, área postrema).
- **Manifestaciones Clínicas:**
 - a. Náuseas/Vómitos:** Los más comunes. Relacionados con plenitud gástrica y acción central.
 - b. Estreñimiento:** Disminución de la motilidad gastrointestinal (estómago e intestino delgado principalmente).
 - c. Diarrea:** Paradoja común. Puede deberse a cambios en la microbiota, secreción intestinal o, paradójicamente, a un **síndrome de pseudo-obstrucción** con sobrecrecimiento bacteriano distal.
 - d. ERGE/Reflujo:** Por aumento de la relajación transitoria del EEl y retención de contenido gástrico.
 - e. Distensión/ Dolor Abdominal:** Por plenitud y gases.

RESEARCH COMMUNICATION

Some Risks of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like PEPTIDE-1 Receptor Agonists Are Likely Explained by BMI

Benjamin Douglas Liu¹  | Donovan Veccia² | Yan Sun¹ | Gengqing Song²

¹Department of Medicine, MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA | ²Division of Gastroenterology and Hepatology, MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

Correspondence: Gengqing Song (songgavin2010@gmail.com)

Received: 20 April 2025 | Revised: 25 April 2025 | Accepted: 30 April 2025

Handling Editor: Jason A Tye-Din

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Keywords: biliary disease | bupropion-naltrexone | glucagon-like Peptide-1 receptor agonist | pancreatitis | weight loss

ABSTRACT

We performed a re-analysis of the gastrointestinal risks of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) in obese US adult patients without diabetes using the TriNetX database (GLP-1 RA $n = 8792$; Bupropion-naltrexone $n = 8792$) after accounting for initial BMI. GLP-1 RA users had higher risks of gastroparesis (aHR 2.30; 95% CI 1.19–4.46) and biliary disease (aHR 1.27; 95% CI 0.96–1.39) but did not have a conclusively elevated risk of acute pancreatitis or obstruction. Not matching for BMI suggested an elevated pancreatitis risk (aHR 1.75; 95% CI 1.13–2.70). Semaglutide conferred superior weight loss but increased biliary risk.

1 | Introduction

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) for weight loss are associated with increased risks of pancreatitis, gastroparesis and bowel obstruction but not biliary disease when compared to bupropion-naltrexone (BN) [1]. A key limitation has been an inability to adjust for baseline BMI. We sought to re-examine this association with a more stringent criterion accounting for initial BMI.

2 | Methods

2.1 | Database

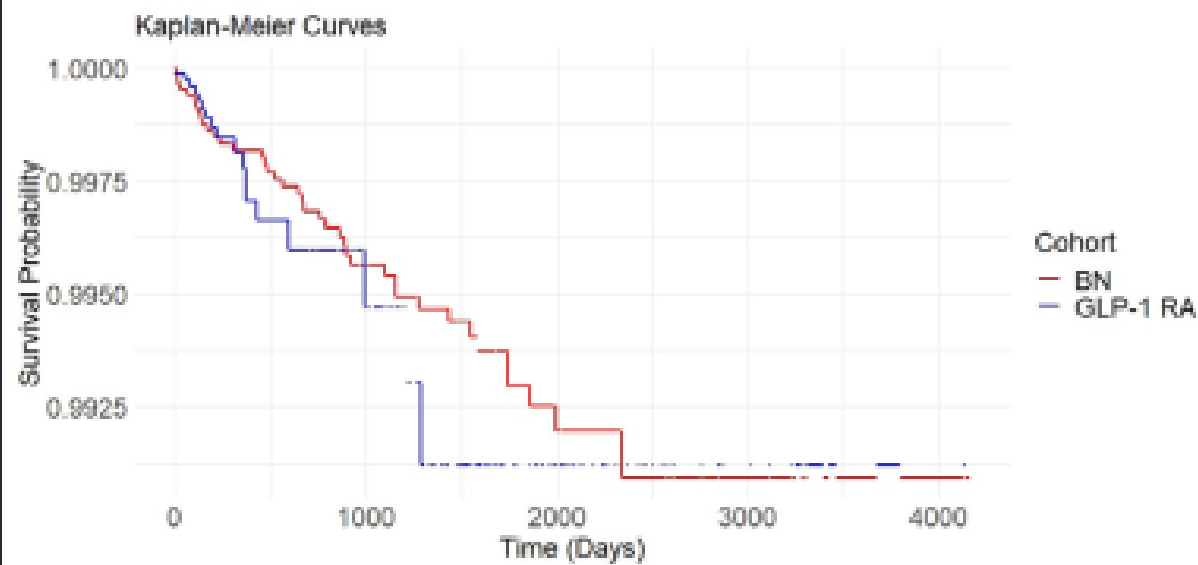
We performed a retrospective cohort study using TriNetX, a de-identified global health database. At the time of the study, the USA Network had 58 participating healthcare organisations

contributing 112,810,999 patients. Additional details are available in the [Supporting Information Methods](#).

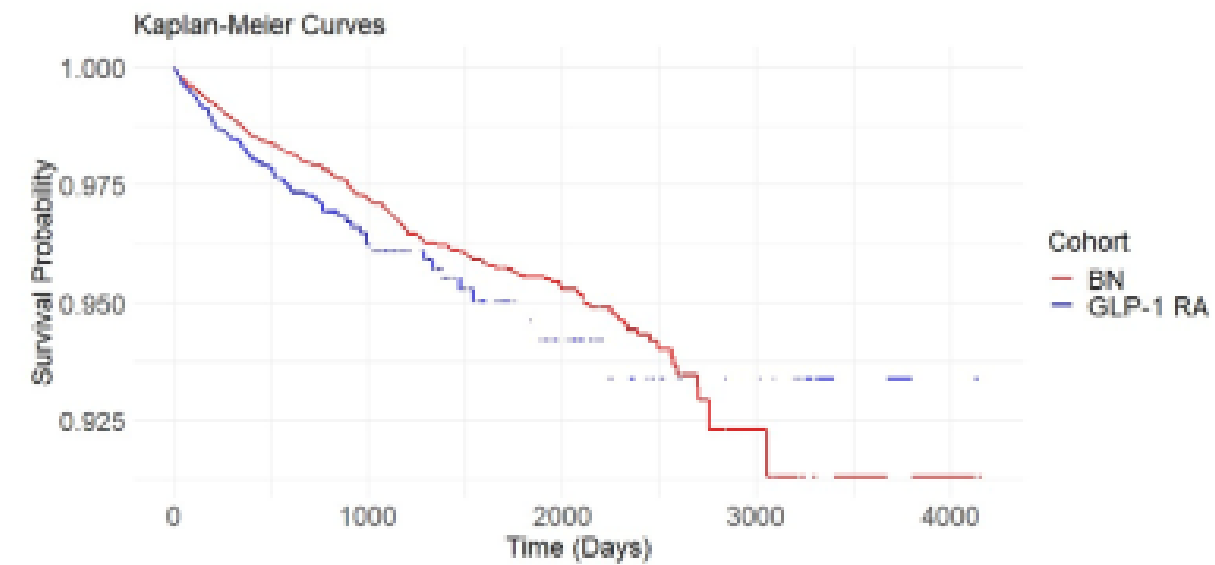
2.2 | Patient Selection

We identified American adults (2011–2023) with a BMI of ≥ 30 or a diagnostic code of obesity 90 days before or up to 30 days after cohort entry (Table S1). GLP-1 RA cohort entry was defined as the date of first use of semaglutide or liraglutide, with the active comparator being the date of first use of BN, with both cohorts being exclusive. We modified the previous methodology [1] by having BN users explicitly documented as taking Contrave or taking BN at the weight loss dosage ratio of 8 mg naltrexone / 90 mg bupropion. As another modification, patients could never have a diagnosis of type 2 diabetes or an HbA_{1c} $\geq 6.5\%$. As a sub-analysis, we analysed liraglutide and semaglutide separately compared to BN, limited to when

Acute Pancreatitis

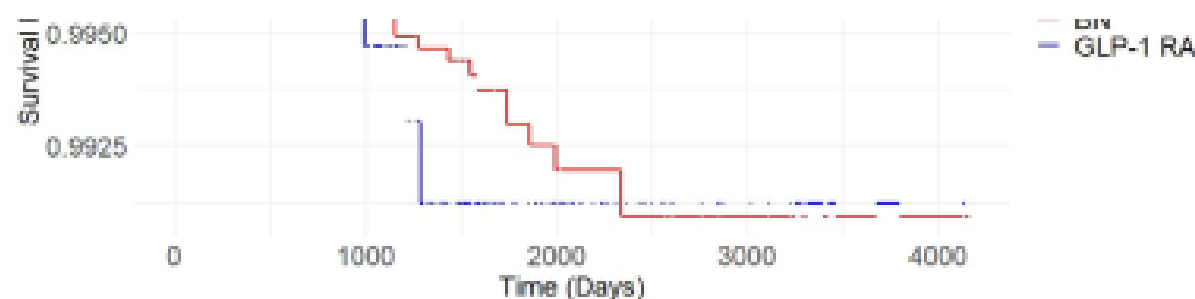


Biliary Events



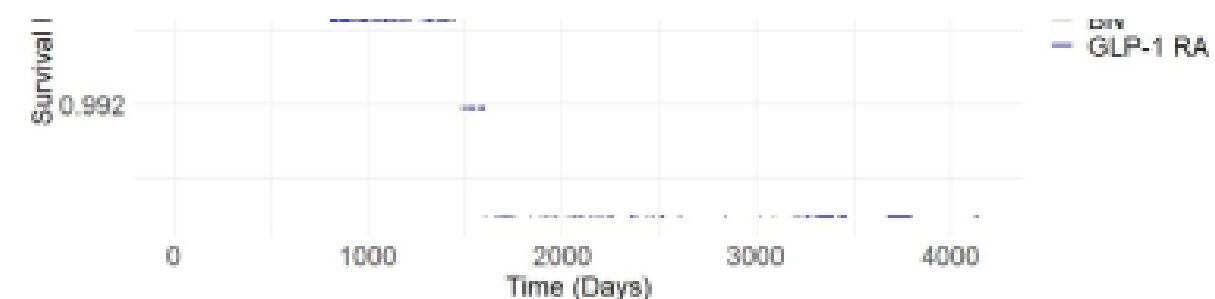
Cuando se ajusta adecuadamente por IMC, los GLP-1 RA no aumentan el riesgo de pancreatitis ni de obstrucción, pero sí se asocian claramente a:

- **Aumento de gastroparesia**
- **Aumento de enfermedad biliar, especialmente con semaglutida**
- **La falta de ajuste por IMC genera asociaciones espurias, sobre todo para pancreatitis.**



Bowel Obstruction

aHR: 1.30 (0.69 – 2.18)
Log-rank p-value = 0.483



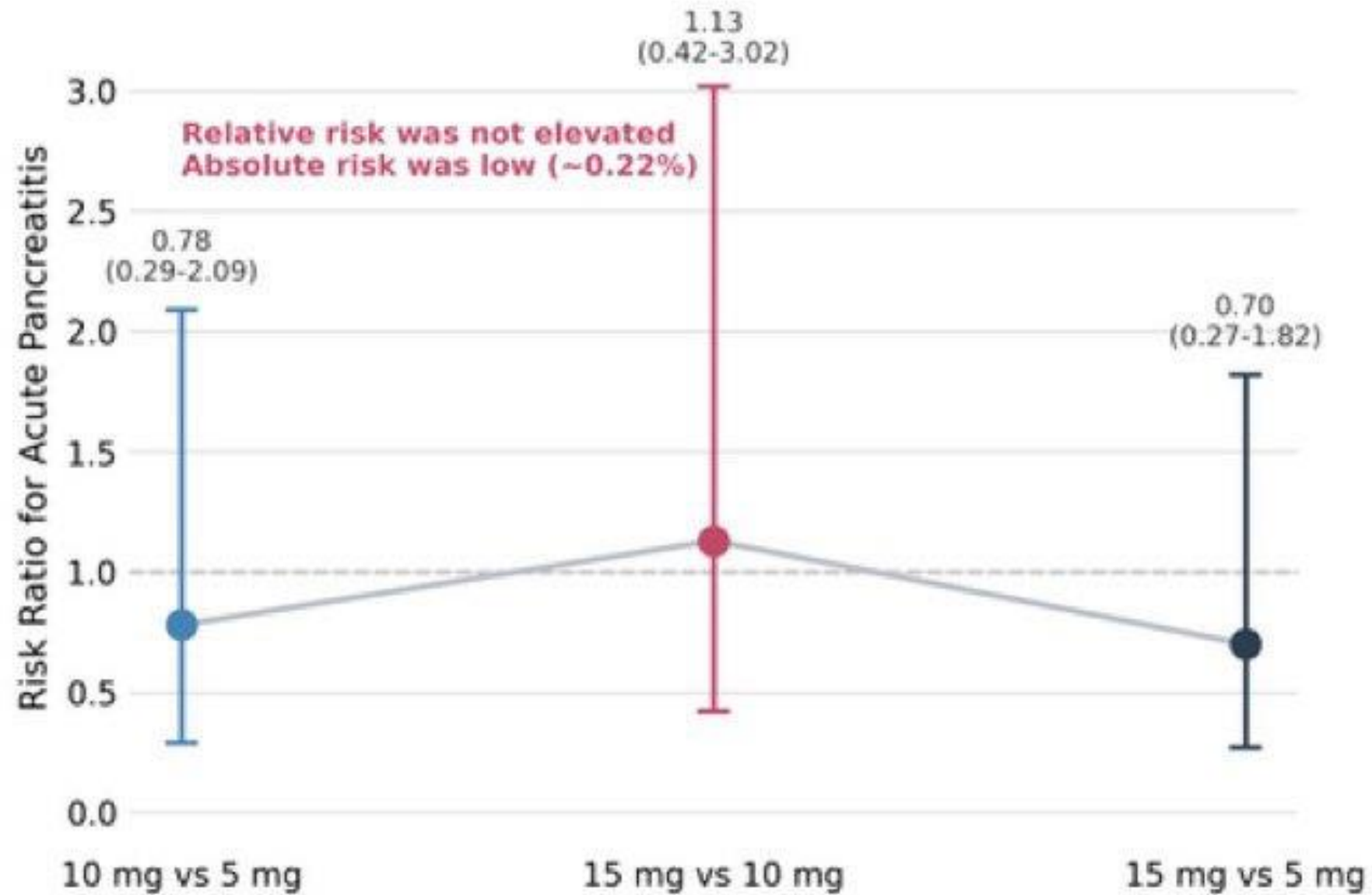
Gastroparesis

aHR: 2.30 (1.19-4.46)
Log-rank p-value = 0.012

Higher Tirzepatide Doses Increase Weight Loss, Not Pancreatitis Risk

Results From a New International Meta-Analysis and Systematic Review of Tirzepatide Trials

Main Pancreatitis Meta-Analysis



Weight Loss by Dose

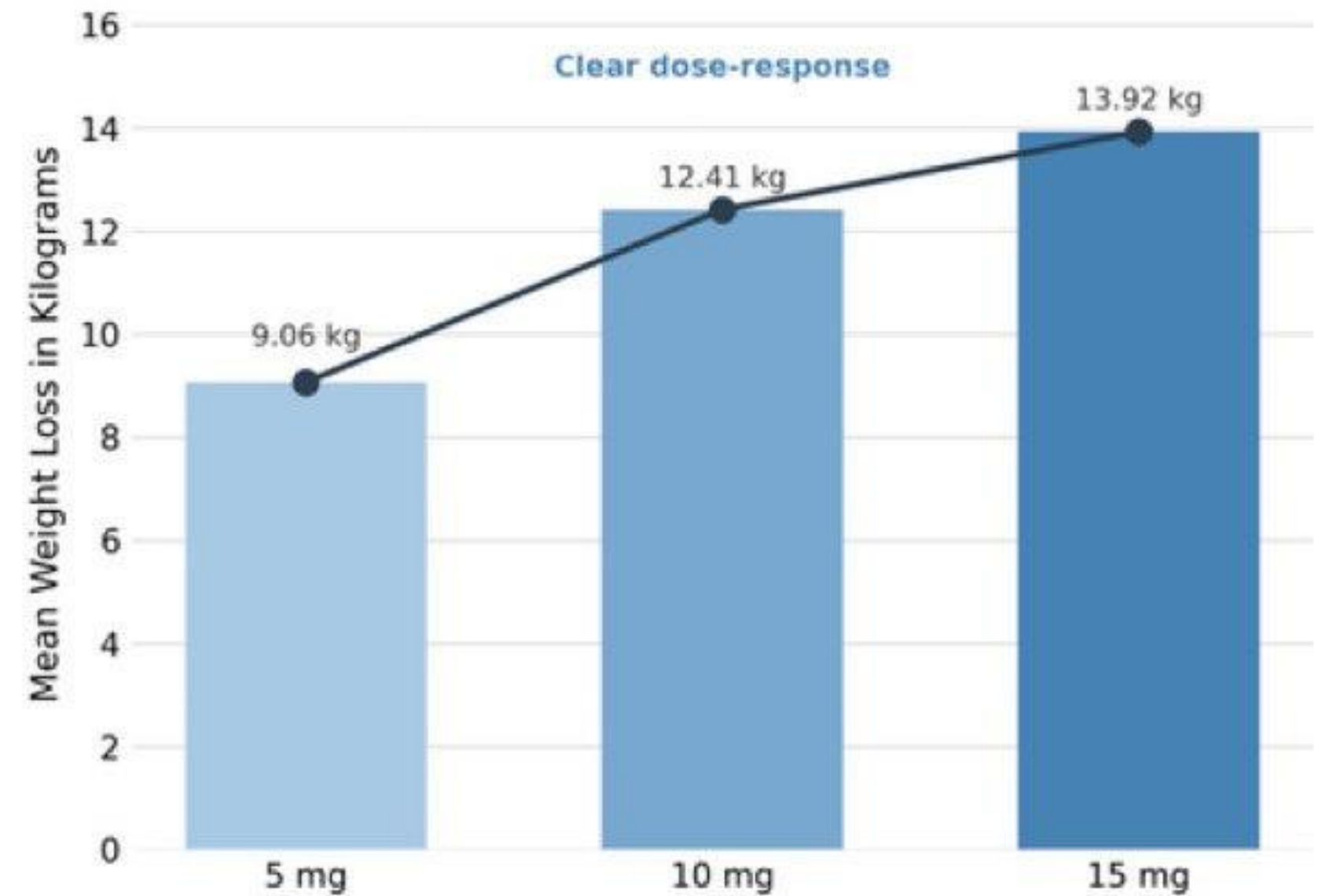


Chart by Crémieux Recueil, @cremieuxrecueil

Source: Benny et al. 2026

Note: Sensitivity analyses excluding single-zero trials were concordant. One study excluded weight data.

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

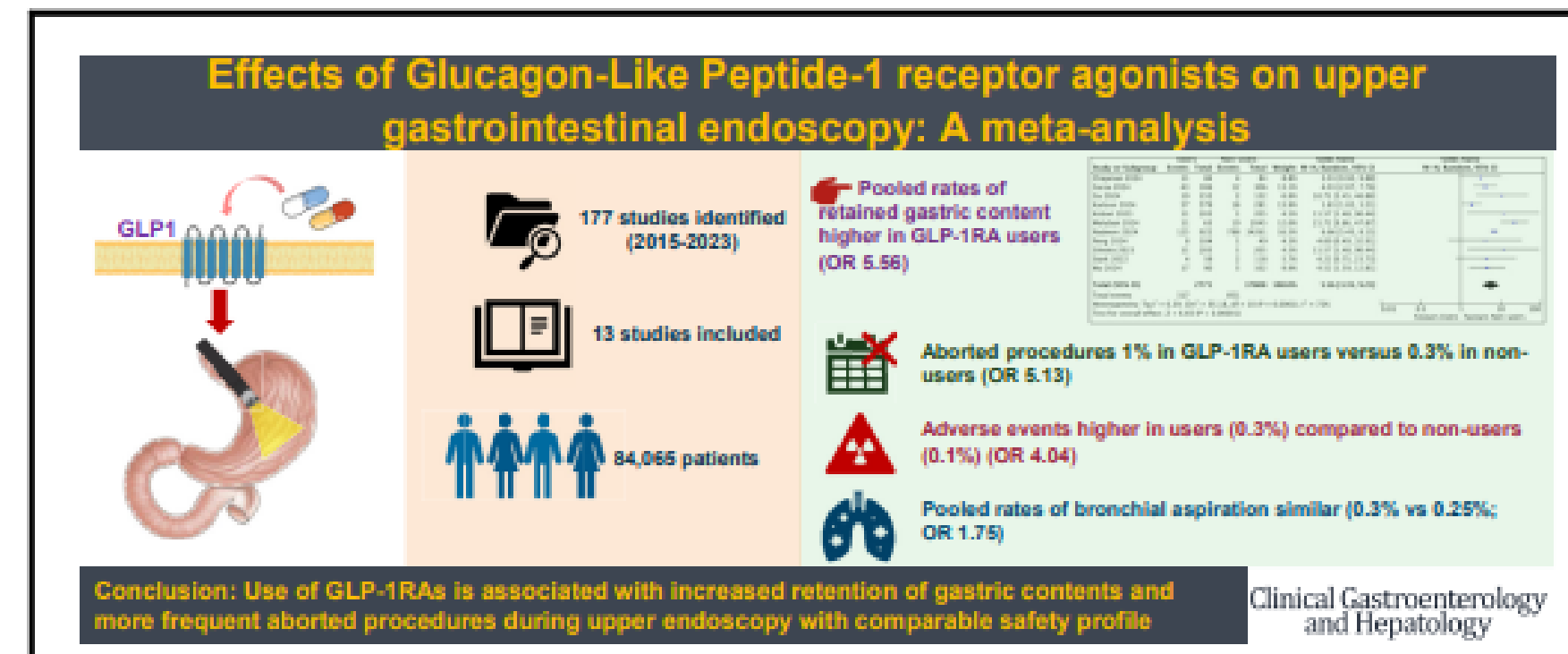
Siddharth Singh, Section Editor

Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Meta-Analysis



Antonio Facciorusso,^{1,2} Daryl Ramai,³ Jahnvi Dhar,⁴ Jayanta Samanta,⁴ Saurabh Chandan,⁵ Paraskevas Gkolfakis,⁶ Stefano Francesco Crinò,⁷ Marcello Maida,⁸ Andrea Anderloni,⁹ Ivo Boskoski,¹⁰ Konstantinos Triantafyllou,¹¹ Mario Dinis-Ribeiro,^{12,13} Cesare Hassan,^{14,15} Lorenzo Fuccio,^{16,*} and Marianna Arvanitakis^{17,*}

¹Section of Gastroenterology, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy; ²Clinical Effectiveness Research Group, Institute of Health and Society, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; ³Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; ⁴Department of Gastroenterology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India; ⁵Center for Interventional Endoscopy, Advent Health, Orlando, Florida; ⁶Department of Gastroenterology, Konstantopoulou-Patision General Hospital of Nea Ionia, Athens, Greece; ⁷Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit, Pancreas Institute, Department of Medicine, University Hospital of Verona, Verona, Italy; ⁸Department of Medicine and Surgery, School of Medicine and Surgery, University of Enna Kore, Enna, Italy; ⁹Endoscopy, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ¹⁰Digestive Endoscopy Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italy; ¹¹Hepatogastroenterology Unit, Second Department of Propaedeutic Internal Medicine, Medical School, Attikon University General Hospital, National and Kapodastrian University of Athens, Athens, Greece; ¹²Porto Comprehensive Cancer Center and RISE@CI-IPO, University of Porto, Porto, Portugal; ¹³Gastroenterology Department, Portuguese Oncology Institute of Porto, Porto, Portugal; ¹⁴Department of Gastroenterology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy; ¹⁵Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Italy; ¹⁶Department of Medical Sciences and Surgery, University of Bologna, Bologna, Italy; and ¹⁷Department of Gastroenterology, Digestive Oncology and Hepatopancreatology, HUB Hôpital Erasme, Brussels, Belgium





Estrategias Prácticas de Prevención y Manejo

Estrategias de prevención

Mejora en la práctica clínica con aGLP

Educación al paciente

- Informar al paciente respecto a que los síntomas son COMUNES, ESPERABLES y TRANSITORIOS.
- Gestión de expectativas durante el tratamiento.

Ajuste de dosis

- **“Empiece Bajo, Vaya Lento”:** Respetar los esquemas de titulación.
- Adaptación gradual.
- Monitorear regularmente y ajustar tratamiento según necesidad.

Modificación Dietético-Conductual

- Comidas pequeñas, bajas en grasas y fibra insoluble al inicio (<40g de grasa y 10-12 gr de fibra por día)
- Beber líquidos entre comidas, no durante.
- Evitar acostarse 2-3 horas tras la comida.
- Ejercicio suave tras las comidas (caminar).

Manejo sintomático

01 Náuseas/Vómitos

Antieméticos: ondansetrón, metoclopramida a demanda.

Considerar doxilamina/piridoxina (Cariban).

02 Estreñimiento

Primera línea: Aumento de fibra **soluble** (con suficiente agua) y osmóticos (PEG, lactulosa). Evitar fibras insolubles en exceso al inicio.

03 Diarrea

Reevaluar. Si es leve, esperar. Si es persistente, descartar otras causas. Loperamida a demanda.

Considerar **SIBO** (aquí Sí).

04 ERGE/Dolor epigástrico

IBP o anti-H2 a demanda. Medidas higiénicodietéticas.

Actuaciones sobre el fármaco

- **Pausar la Titulación:** Si los síntomas son intensos, mantener la dosis actual hasta que mejoren.
- **Reducción de Dosis:** Considerar bajar a la dosis previa bien tolerada.
- **Cambio de Fármaco/Clase (Última opción):** Si los síntomas son incapacitantes y persistentes a pesar de las medidas. Recordar que la respuesta y tolerancia son individuales.



Situaciones Especiales y Contraindicaciones en Gastroenterología

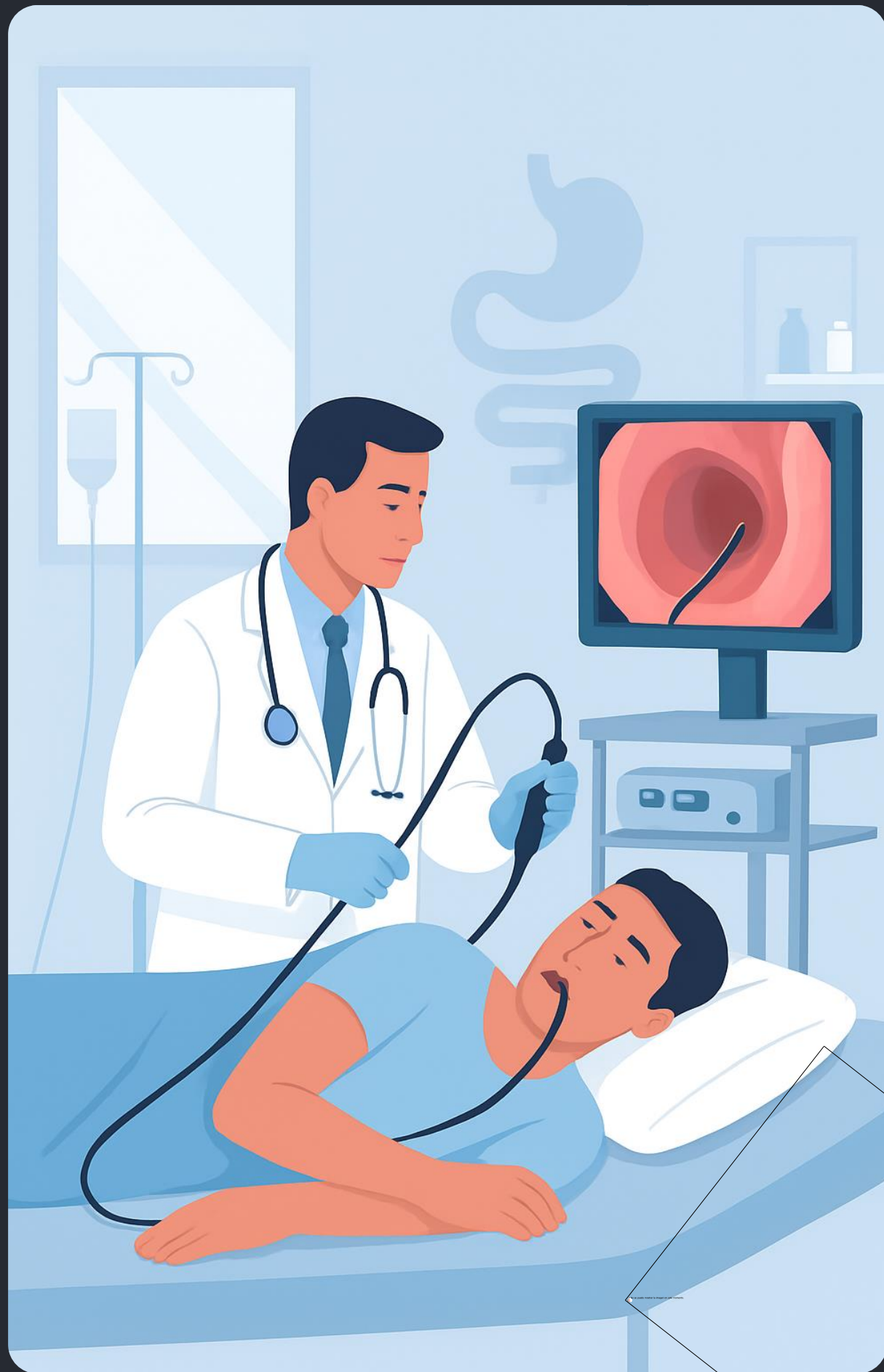
- **Contraindicaciones Relativas/Absolutas:**

- **Pancreatitis Aguda:** Antecedente reciente o de repetición. **Evaluar riesgo-beneficio.**
- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal Activa:** Teoría de riesgo de exacerbación (evidencia limitada). Precaución.
- **Gastroparesia Diabética Grave Diagnosticada:** Puede empeorar los síntomas. Evaluar cuidadosamente.
- **Cirugía Bariátrica Reciente (< 1-2 años) o con complicaciones:** Riesgo de síndrome de evacuación gástrica rápida..
- **Obstrucción GI o Íleo Paralítico: Contraindicación absoluta.**

- **Precauciones y Vigilancia:**

- **Colelitiasis:** Los fármacos que producen pérdida de peso rápida aumentan el riesgo. Vigilar síntomas.
- **Síndrome de Dumping Post-Cirugía Bariátrica:** Los arGLP-1 podrían enmascarar o modificar los síntomas.

***Rol del Gastroenterólogo:** Ser guía en la evaluación de riesgo GI individualizado antes de iniciar estos tratamientos y el recurso para manejar complicaciones complejas.*



Recomendaciones para Gastroscofia

- **Fármacos DOSIS SEMANAL** (ej. semaglutida, dulaglutida, exenatida LAR):
 - Suspender 1 semana (7 días) antes del procedimiento.
- **Fármacos DOSIS DIARIA** (ej. liraglutida, lixisenatida):
 - Suspender la dosis del día del procedimiento. En casos de alto riesgo o síntomas dispépticos severos, considerar suspender 1-2 días antes.
- **Ayuno Reforzado** (Independientemente de la suspensión).
 - Ayuno: Extender a mínimo 8 horas, considerar 10-12 horas (o más) en estos pacientes, dada la variabilidad individual.



Recomendaciones para Colonoscopia

- **Suspensión del Fármaco:** Sigue las mismas pautas que para la gastroscopia (1 semana para dosis semanal, omitir día del procedimiento para diaria).
- **Preparación Reforzada:** Considerar protocolos de preparación más intensivos (ej., dosis divididas de 4L de PEG), o hidratación agresiva con ***volúmenes mayores de líquidos claros*** (pej, con Pleinvue).
- **Extender el tiempo de la preparación.** Iniciar la dieta líquida sin sólidos 48 horas antes (en lugar de 24h) si es posible.

Conclusiones y Mensajes para Llevar a Casa

- Los arGLP-1 y los agonistas duales (**Tirzepatida**) son fármacos revolucionarios con un **perfil de seguridad GI generalmente manejable**.
- Los efectos GI son **comunes, dosis-dependientes y transitorios**. La educación del paciente es la mejor herramienta preventiva.
- Existen **estrategias escalonadas efectivas** para el manejo (conductuales, farmacológicas, de ajuste de dosis).
- **Tirzepatida** (*MounjaroTM*), agonista dual, ofrece una alternativa con un mecanismo de acción diferenciado y de mayor eficacia, con un perfil de efectos GI que puede ser favorable en algunos pacientes, aunque se requiere más experiencia clínica en el mundo real.

Conclusiones y Mensajes para Llevar a Casa (2)

- El **riesgo de pancreatitis aguda** está asociado más a la presencia de **obesidad** que a un efecto de clase de los aGLP y duales.
- Es preciso *SUSPENDER* el fármaco, *PROLONGAR* el ayuno y *MODIFICAR* la dieta pre-endoscopia, con preparación para colonoscopia más *INTENSIVA*.
- El riesgo de broncoaspiración parece no estar aumentado con el uso de estos fármacos, pero es preciso más evidencia.
- El *ESPECIALISTA en APARATO DIGESTIVO* **desempeña un papel clave** en: 1) Identificar pacientes de alto riesgo, 2) Manejar efectos adversos complejos, y 3) Permitir la continuación segura de una terapia que ***salva vidas***.

¡MUCHAS GRACIAS!

