

Obesidad y riesgo cardiovascular: liraglutida y sus beneficios terapéuticos

Obesidad y riesgo cardiovascular: liraglutida y sus beneficios terapéuticos

- 1 Washington Moises Moreira Mendoza  <https://orcid.org/0009-0002-9177-2534>
Estudiante de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. Portoviejo, Ecuador.
wmoreira0460@utm.edu.ec
- 2 Luis Enrique Bravo Vaca  <https://orcid.org/0009-0008-8146-4486>
Estudiante de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. Portoviejo, Ecuador.
lbravo1588@utm.edu.ec
- 3 Mayker Armando Carbo Bazurto  <https://orcid.org/0009-0008-0427-6895>
Estudiante de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. Portoviejo, Ecuador.
mcarbo1830@utm.edu.ec
- 4 Eimy Marcela Del Valle Velez  <https://orcid.org/0009-0000-2021-7862>
Estudiante de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. Portoviejo, Ecuador.
edelvalle1958@utm.edu.ec
- 5 Marjorie Brigitte Mendoza Pin  <https://orcid.org/0009-0008-7388-8625>
Estudiante de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. Portoviejo, Ecuador.
mmendoza2947@utm.edu.ec
- 6 Jhon Alexander Ponce Alencastro  <https://orcid.org/0000-0002-3666-7865>
Docente de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. Portoviejo, Ecuador.
jhon.ponce@utm.edu.ec



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 12/06/2024

Revisado: 10/07/2024

Aceptado: 02/08/2024

Publicado: 25/08/2024

DOI: <https://doi.org/10.33262/ap.v6i3.1.526>

Cítese:

Moreira Mendoza, W. M., Bravo Vaca, L. E., Carbo Bazurto, M. A., Del Valle Velez, E. M., Mendoza Pin, M. B., & Ponce Alencastro, J. A. (2024). Obesidad y riesgo cardiovascular: liraglutida y sus beneficios terapéuticos. AlfaPublicaciones, 6(3.1), 165–183. <https://doi.org/10.33262/ap.v6i3.1.526>

ALFA PUBLICACIONES, es una revista multidisciplinar, **trimestral**, que se publicará en soporte electrónico tiene como **misión** contribuir a la formación de profesionales competentes con visión



humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://alfapublicaciones.com>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution Non Commercial No Derivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves:

Obesidad; riesgos cardiovasculares; liraglutida; tratamiento.

Resumen

Introducción: La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y recurrente, considerada como un factor de riesgo de múltiples enfermedades, entre ellas, las que están relacionadas al sistema cardiovascular; actualmente estos riesgos se han vistos disminuidos por el uso de la liraglutida en el tratamiento para pacientes obesos, demostrando una notable disminución del apetito y aumento de la saciedad, por ende, mejora las funciones metabólicas, promueve la secreción de insulina y disminuye el vaciamiento gástrico; este medicamento es muy bien tolerado y altamente eficaz, lo que justifica su alto costo. **Objetivo:** Describir los beneficios terapéuticos en la obesidad y el riesgo cardiovascular generando conocimientos de la situación terapéutica actual de la liraglutida. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo documental utilizando descriptores para buscar literatura relevante en bases de datos como Scopus, Elsevier y PubMed, tanto en español como en inglés. La búsqueda se efectuó a través de Google Académico con operadores booleanos para afinar los resultados. Se recolectaron, revisaron y analizaron las fuentes bibliográficas, gestionadas con Mendeley, seleccionando 29 artículos recientes y relevantes sobre los beneficios terapéuticos de la liraglutida en la obesidad y el riesgo cardiovascular. **Resultados:** La Liraglutida es un análogo del GLP-1 humano con 97% de homología, adecuado para dosis diarias en pacientes con diabetes tipo 2. Absorbida lentamente, su vida media es de aproximadamente 10-14 horas. Tiene como función reducir la glucosa, apetito y riesgos cardiovasculares. Su metabolismo es similar al GLP-1 nativo, y se elimina a través del hígado y riñones. **Conclusión:** La liraglutida como agonista del GLP-1 demostró ser efectivo en la reducción del peso corporal y el apetito, esto se evidenció gracias a estudios y metaanálisis, donde se demostró que mejora las funciones metabólicas en el paciente; uno de sus efectos es la mejoría general del perfil glucémico, causando una

disminución de incidencia de enfermedades cardiovasculares como HA, DT2 e IAM. **Área de estudio general:** Medicina. **Área de estudio específica:** Farmacología. **Tipo de artículo:** revisiones bibliográficas.

Keywords:

Obesity;
Cardiovascular
risk; Liraglutide;
Treatment.

Abstract

Introduction: Obesity is a chronic, complex and recurrent disease, considered a risk factor for multiple diseases, including those related to the cardiovascular system; currently these risks have been reduced by the use of liraglutide in the treatment of obese patients, demonstrating a notable decrease in appetite and increase in satiety, therefore, it improves metabolic functions, promotes insulin secretion and decreases gastric emptying; this drug is very well tolerated and highly effective, which justifies its high cost. **Objective:** To describe the therapeutic benefits in obesity and cardiovascular risk, generating knowledge of the current therapeutic situation of liraglutide. **Methodology:** A descriptive documentary study was conducted using descriptors to search for relevant literature in databases such as Scopus, Elsevier, and PubMed, both in Spanish and English. The search was conducted through Google Scholar with Boolean operators to refine the results. The bibliographic sources were collected, reviewed, and analyzed, managed with Mendeley, selecting 29 recent and relevant articles on the therapeutic benefits of liraglutide in obesity and cardiovascular risk. **Results:** Liraglutide is a human GLP-1 analogue with 97% homology, suitable for daily doses in patients with type 2 diabetes. Absorbed slowly, its half-life is approximately 10-14 hours. Its function is to reduce glucose, appetite, and cardiovascular risks. Its metabolism is like native GLP-1, and it is eliminated through the liver and kidneys. **Conclusion:** Liraglutide as a GLP-1 agonist proved to be effective in reducing body weight and appetite, this was evidenced by studies and meta-analysis, where it was shown to improve metabolic functions in the patient; one of its effects is the general improvement of the glycemic profile, causing a decrease in the incidence of cardiovascular diseases such as HA, T2D and AMI.

Introducción

La obesidad, considerada una enfermedad crónica, compleja y recurrente, es un factor de riesgo para numerosas patologías, en especial las enfermedades cardiovasculares, que afectan significativamente la calidad de vida del paciente. Esta afección no solo contribuye al desarrollo de condiciones como la hipertensión, la diabetes tipo 2 y la dislipidemia, sino que también está asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos, como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (Alruwaili et al., 2021).

En los últimos años, se ha prestado especial atención a la liraglutida como tratamiento para la obesidad. Este medicamento, un agonista del receptor GLP- 1 (glucagón-like peptide-1), ha demostrado una notable eficacia en la reducción del consumo de alimentos, la disminución del peso corporal y la mejora de las funciones metabólicas (Alruwaili et al., 2021).

La liraglutida no solo actúa en los receptores pancreáticos y gástricos, promoviendo la secreción de insulina y retrasando el vaciamiento gástrico, sino que también influye en áreas subcorticales del cerebro, aumentando considerablemente la sensación de saciedad. Los estudios en roedores han sido cruciales para este avance, mostrando que la administración de agonistas del receptor GLP-1 reduce a corto plazo la ingesta de alimentos y agua, resultando en una disminución del peso corporal (Alruwaili et al., 2021).

En sujetos obesos tratados con GLP-1, se observó un prolongado período de saciedad postprandial y una disminución en el vaciamiento gástrico. A pesar de su costo elevado, la liraglutida es un medicamento bien tolerado y altamente eficaz, justificando su uso debido a beneficios en la pérdida de peso y la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares (Alruwaili et al., 2021).

El objetivo del presente estudio es describir los beneficios terapéuticos en la obesidad y el riesgo cardiovascular generando conocimientos de la situación terapéutica actual de la liraglutida. Este estudio proporcionará una visión integral del potencial terapéutico del medicamento, contribuyendo a una mejor comprensión y manejo de la obesidad y complicaciones relacionadas al sistema cardiovascular.

Metodología

Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo documental. Para la identificación de las fuentes relevantes, se utilizaron los descriptores DeCS/ MeSH, seleccionando las palabras clave “obesidad”, “riesgo cardiovascular”, “liraglutida” y “tratamiento”. Estas palabras clave fueron empleadas para realizar una búsqueda exhaustiva de literatura en bases de datos reconocidas como Scopus, Elsevier y PubMed, tanto en español como en inglés.

Esta búsqueda se realizó a través del motor de búsqueda Google Académico, utilizando operadores booleanos AND, OR Y NOT para refinar y optimizar los resultados. Posteriormente, se llevó a cabo la recolección, revisión y análisis de las fuentes bibliográficas encontradas.

La organización y gestión de las referencias bibliográficas se realizó mediante el gestor Mendeley. Este proceso permitió seleccionar un total de 29 fuentes bibliográficas pertinentes, las cuales cumplieron con los criterios de selección establecidos como artículos de alto impacto, publicaciones de revisión y completos, bibliografía menor a 6 años. Estas fuentes pertenecen a la literatura más actual y relevante, destacando los beneficios terapéuticos de la liraglutida en el tratamiento de la obesidad y la reducción del riesgo cardiovascular. Buscando dar respuesta a la siguiente pregunta planteada en la presente investigación. ¿Cuáles son los beneficios terapéuticos de la Liraglutida en la obesidad y riesgos cardiovasculares?

En cada etapa del proceso, se aseguró la rigurosidad científica y la integridad de los datos, garantizando que las fuentes seleccionadas proporcionaran evidencia sólida y actualizada sobre el tema de estudio.

Resultados

Luego de una investigación sistematizada en los descriptores ya mencionados, logramos recaudar datos relevantes acerca de cada una de las palabras claves para poder definir con claridad el concepto más adecuadas de estas:

Obesidad

Según Kaufer-Horwitz et al. (2022), la obesidad se considera una epidemia mundial del siglo XXI, que de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera como la acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo en relación con el peso, lo cual puede ser perjudicial para la salud. Esta acumulación excesiva de grasa suele ir acompañada de una inflamación sistémica crónica leve lo que le da la característica de una entidad patológica. Recientemente, ha sido reconocida como una enfermedad crónica y recurrente de origen multifactorial y caracterizada por un desequilibrio energético debido a un estilo de vida sedentario, un consumo excesivo de energía, o ambos (Kaufer-Horwitz et al., 2022). De acuerdo con todo lo antes mencionado, la obesidad es el resultado de una compleja interacción entre genes y ambiente, donde los cambios en la alimentación y el estilo de vida asociados a la urbanización y el desarrollo de las sociedades han favorecido al desarrollo de factores predisponentes como la expresión de los genes. En este contexto el Índice de Masa Corporal (IMC), constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad, ya que proporciona de manera sencilla y rápida la identificación de aquellos individuos que se encuentran en

riesgo. A pesar de que el IMC no distingue entre la su alta correlación con el porcentaje de la masa corporal lo convierte en un indicador de gran utilidad. El IMC se calcula dividiendo el peso de la persona en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros. En una persona adulta un IMC entre 25 y 29.99 es considerado sobrepeso de grado 1., un IMC que se encuentre entre los valores de 30 a 39.99 constituye sobrepeso de grado 2 y un IMC por encima de 40 es obesidad de grado 3 (Dietz & Robinson, 1998) (tabla 1).

Tabla 1*Clasificación del IMC por la OMS*

Valores límites del IMC	
Bajo Peso	<18,5 kg/m ²
Normopeso	18,5 - 24,9 kg/m ²
Sobrepeso o Pre-Obeso	25,0 - 29,9 kg/m ²
Obesidad Grado I o moderada	30,0 - 34,9 kg/m ²
Obesidad Grado II o severa	35,0 - 39,9 kg/m ²
Obesidad Grado III o mórbida	≥ 40,0 kg/m ²

Fuente: Dietz & Robinson (1998)

La obesidad al ser un factor predisponente a la aparición de determinadas enfermedades como la hipertensión, diabetes y dislipidemia; es desde estas comorbilidades que se afecta las dimensiones biológicas, psicológicas y sociales del ser humano impactando en la calidad de vida y el bienestar personal por los costos directos e indirectos que la carga de esta enfermedad genera a largo plazo, sobre todo en aquellas personas con recursos limitados o con una capacidad de autocuidado deficiente.

Esta patología relacionada con el peso implica la participación de múltiples factores, los cuales evolucionan a lo largo de los años e implican una interacción entre los genes, la epigenética, el microbioma, el metabolismo y el comportamiento del individuo. Todo esto combinado se desencadena por elementos ambientales a través de un mecanismo del que no se tiene comprensión actualmente. Además, otro factor que contribuye es el cambio de los sistemas alimentarios, pero es probable que sean los factores biológicos de cada persona los que contribuyen a que el individuo sea más susceptible a la obesidad (Hjorth et al., 2023).

En cuanto a la fisiopatología del peso corporal en este problema de salud, se identifican dos procesos principales: Primero, el restablecimiento del punto de ajuste del peso corporal y por otro lado, se encuentra el equilibrio de la energía positiva prolongada. También, existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que afectan al apetito y que

contribuyen al desarrollo de esta condición preocupante. Específicamente, el apetito se encuentra influenciado por la interacción entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino, a través del cual las señales de los órganos periféricos se transmiten al sistema nervioso central (Asadi et al., 2022).

De manera que enfrentar la obesidad requiere una valoración médica completa y meticulosa del paciente, esto permite no solo determinar el grado de sobrepeso u obesidad, sino también comprender las causas subyacentes que la originan. A partir de este análisis exhaustivo, se espera conocer la estrategia terapéutica más adecuada para cada caso (Alarcón-Sotelo et al., 2018).

Si bien la dieta, el ejercicio y la cirugía bariátrica han sido pilares fundamentales en el tratamiento de la obesidad, sus limitaciones han impulsado la búsqueda de herramientas farmacológicas complementarias. La obesidad, por su complejidad, exige un abordaje integral que incluya estas alternativas, siempre bajo la supervisión de un profesional médico (Alarcón-Sotelo et al., 2018).

ha aprobado cinco estrategias farmacológicas para combatir la obesidad, las cuales son: orlistat (Xenical, Alli), fentermina - topiramato (Qsymia), naltrexona - bupropión (Contrave), liraglutida (Saxenda) y la lorcaserina, destacando en base a tres estudios de estas la liraglutida, que se posiciona como una herramienta eficaz para el tratamiento de esta condición (Alarcón-Sotelo et al., 2018).

Riesgo cardiovascular

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel global (Toth, 2021). En consecuencia, Velasco menciona que la obesidad es considerada una pandemia del presente siglo por encontrarse asociada con graves enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Velasco & Velasco, 2023). En base a las razones antes dichas Cercato et al. Menciona que una de las principales causas son la dislipidemia, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial (HTA), y aterosclerosis tanto en adultos como en niños (Cercato & Fonseca, 2019).

Los pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) tienen un riesgo particular de sufrir eventos cardiovasculares adversos por lo que el uso de antidiabéticos no solo debe centrarse en el control de la glucosa, sino que también deben generar efectos beneficiosos en la reducción del riesgo cardiovascular, condición imprescindible para que estas enfermedades crónicas se compensen y mantienen la homeostasis de la reserva órgano-funcional (Wronka et al., 2023).

Teniendo estudios que corroboran lo antes mencionado como el ensayo clínico aleatorizado realizado por Buse et al (Buse et al., 2020). en donde se evaluaron los riesgos

cardiovasculares en aquellos pacientes con DT2, el mismo que demostró que existía una disminución de estos riesgos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio e incluso accidentes cerebrovasculares no fatales. Dicho análisis observatorio identificó que los agonistas del GLP-1R, en este caso la liraglutida, mejoraba los riesgos cardiovasculares relacionado con este agonista que reduce la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y también el peso corporal, acompañado con reducciones pequeñas, pero de gran importancia de la tensión arterial sistólica, cabe mencionar que la liraglutida también tiene efectos antiinflamatorios y anti escleróticos. La HbA1c junto con la UACR (relación de Albúmina-Creatinina Urinaria), son los mediadores potenciales beneficiosos para la reducción de riesgos cardiovasculares. La HbA1c media hasta un 83% de efectos beneficiosos y, la UACR alrededor de un 33%; sin dejar de lado otros factores como el peso corporal y la tensión arterial que también son mecanismos beneficiosos, solo que con efectos menores. En sí, la disminución de la HbA1c contribuye a la reducción de riesgos cardiovasculares (Buse et al., 2020).

Haciendo referencia a los beneficios de la liraglutida de Vemulapalli et al. (2023), sostiene que la liraglutida reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), infarto de miocardio (IAM), mortalidad CV y mortalidad por todas las causas. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de liraglutida y control en cuanto al resultado de accidente cerebrovascular. Sin embargo, el análisis de sensibilidad reveló una reducción significativa del riesgo de accidente cerebrovascular entre los pacientes que tomaban liraglutida como podemos apreciar en la tabla 2 (Vemulapalli et al., 2023).

Tabla 2

Beneficios de la liraglutida en condiciones patológicas de riesgo cardiovascular

Condiciones Patológicas de Riesgo Cardiovascular	Estudios realizados
MACE	La combinación de los resultados de 11 estudios evaluó los resultados de MACE. La liraglutida redujo significativamente el riesgo de MACE en comparación con el grupo de control (RR = 0,89; IC del 95 %: 0,84-0,93; P < 0,00001; I2 = 0 %).
Infarto Agudo de Miocardio	Se combinaron doce estudios para evaluar la incidencia de infarto de miocardio. La liraglutida redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio en comparación con el grupo de control (RR = 0,88; IC del 95 %: 0,78-1,00; P = 0,04; I2 = 39 %). El análisis de sensibilidad confirmó resultados consistentes con heterogeneidad reducida (RR=0,83; IC del 95%: 0,74-0,92; P=0,0005; I2=0%).

Tabla 2

*Beneficios de la liraglutida en condiciones patológicas de riesgo cardiovascular
(continuación)*

Condiciones Patológicas de Riesgo Cardiovascular	Estudios realizados
Accidente Cerebrovascular	Seis estudios evaluaron los resultados del accidente cerebrovascular. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de liraglutida y control (RR = 0,85; IC del 95 %: 0,73-1,00; P = 0,05; I2 = 44 %). El análisis de sensibilidad indicó una incidencia de accidente cerebrovascular significativamente menor en el grupo de liraglutida con heterogeneidad reducida (RR = 0,82; IC del 95 %: 0,69-0,98; P = 0,03; I2 = 22 %).
Muerte por ECV	Se agruparon ocho estudios para evaluar la muerte por ECV. La liraglutida redujo significativamente la incidencia de muerte por ECV en comparación con el grupo de control (RR = 0,70; IC del 95 %: 0,57-0,85; P = 0,0003; I2 = 65 %). El análisis de sensibilidad mantuvo resultados consistentes con una heterogeneidad significativamente reducida (RR=0,79; IC del 95%: 0,71-0,88; P<0,0001; I2=0%).
Muerte por todas las causas	Se agruparon los datos de diez estudios para evaluar la muerte por todas las causas. La liraglutida redujo significativamente la incidencia de muerte por todas las causas en comparación con el grupo de control (RR = 0,87; IC del 95 %: 0,80-0,94; P = 0,0003; I2 = 0 %).

Fuente: Vemulapalli et al. (2023)

Sin embargo, su impacto en la función cardíaca de los pacientes con diabetes tipo 2 ha generado resultados diversos, algunos contradictorios. Mientras que ciertos estudios indican un efecto beneficioso para el sistema cardiovascular, otros no observan mejoras significativas e incluso reportan efectos adversos.

Un meta análisis que incluyó cinco ensayos controlados con un total de 220 participantes mostró que la liraglutida mejoró significativamente varios aspectos de la función cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2, como la capacidad del ventrículo izquierdo para bombear sangre y la eficiencia del corazón en la circulación sanguínea. Sin embargo, no se encontraron mejoras significativas en la cantidad total de sangre bombeada por minuto ni en otros parámetros específicos de la función diastólica (Xia et al., 2024).

En contraste, otro estudio cruzado de doble ciego con 30 pacientes que padecían de enfermedad coronaria estable y diabetes tipo 2 recién diagnosticada, se encontró como

resultado que la liraglutida no mejoró la función diastólica y que de hecho, deterioró la velocidad e', esto es posiblemente debido a un aumento de la frecuencia cardíaca inducida por la terapia (Kumarathurai et al., 2021).

Otro metaanálisis, que evaluó la eficacia de la liraglutida en la mejora de la miocardiopatía diabética, concluyó que la liraglutida disminuyó el llenado diastólico temprano y la presión de llenado del ventrículo izquierdo, pero también redujo la función sistólica dentro del rango normal (Bizino et al., 2019).

Estas evidencias planteadas sugieren que la liraglutida tiene el potencial de mejorar algunos aspectos en cuanto a la función cardíaca en pacientes con DT2, concluyendo que sus efectos en la función cardiovascular varían dependiendo del contexto clínico específico utilizado, tomando en cuenta la especificidad de los individuos, por ende, es necesario considerar estos aspectos cuando se evalúa el uso de liraglutida en el manejo de la función cardíaca en pacientes con DT2 y continuar investigando para comprender mejor sus efectos a largo plazo.

Liraglutida

Según Jacobsen et al. (2016), consideran a la liraglutida como un análogo del GLP-1 humano, con un 97% de homología con el GLP-1 nativo (con el reemplazo de la lisina 34 por arginina y la incorporación de una molécula de ácido graso en la posición 26), el cual debido a sus propiedades farmacocinéticas hacen que sea adecuada una sola dosis al día en pacientes con DT2.

Según Jacobsen et al. (2016), la liraglutida tiene una absorción lenta después de la inyección subcutánea, con un tiempo máximo de aproximadamente 12 horas. Una vida media de entre 10 a 14 horas, haciendo que sea adecuada la administración de una dosis al día, gracias a su efectividad de aproximadamente 24 horas sobre el control de la glucemia; Su vía de distribución tiene lugar en el líquido intravascular y el compartimento extracelular, lo que se alinea con su alto grado de unión a la albúmina; su metabolismo tiene una vía similar a la del GLP-1 nativo, pero más lento con escisión por DPP-4 (Dipeptidil Peptidasa 4) y NEP (Endopeptidasa Neutra) en varios metabolitos y se degrada completamente en péptidos, aminoácidos y fragmentos de ácidos grasos dentro del cuerpo, que posterior a eso tiene una eficaz eliminación por medio del hígado y riñones (Jacobsen et al., 2016).

Sus acciones farmacodinámicas incluyen un mejor control de la glucosa, reducción del apetito, ingesta energética y perfiles lipídicos después de cada comida disminuidos.

Estructura y propiedades de la liraglutida

La liraglutida es un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada, es homólogo en el GLP-1 nativo humano en 97%, el cual se añade una cadena lateral de palmitato en la posición 26 utilizando un espaciador de ácido γ -glutámico y el reemplazo de la lisina 34 por arginina; este análogo se administra una vez al día (Yousef et al., 2021). Puede reducir el peso corporal a través de sus efectos sobre el sistema nervioso central y la regulación del vaciamiento gástrico (Maselli et al., 2022), presenta diversos efectos beneficiosos en el contexto del tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad, por ejemplo, puede disminuir la glucosa plasmática por sus efectos sobre la secreción de insulina y glucagón y por la desaceleración del vaciamiento gástrico. Además, se ha demostrado que la liraglutida reduce los eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad asociada) (Nauck et al., 2021). Aparte de regular la glucosa en sangre, se ha informado que la liraglutida tiene un efecto protector contra daños a tejidos y órganos en varios modelos animales (Xu et al., 2023).

Metabolismo de la liraglutida

La incorporación de una cadena lateral de palmitato en la posición 26 logra que la liraglutida se enlace fuertemente a la albúmina, dando como resultado un 99% de unión a comparación con el GLP-1 natural. Gracias a esto, la liraglutida evade el filtrado glomerular, lo que causa un mayor efecto de acción. Los metabolitos de la liraglutida suelen detectarse en la orina y en las heces, para finalmente llegar a metabolizar de manera hepática y se elimina principalmente a través de los riñones y el hígado (Mariam & Niazi, 2024). Algunos ensayos realizados en sujetos varones sanos que recibieron múltiples dosis subcutáneas de liraglutida reportaron un tiempo de concentración plasmática máxima de 12 horas y una vida media de eliminación plasmática, $t_{1/2}$, que oscilaba entre 10 a 14 horas, dependiendo de la manera de dosificarse (Deng et al., 2022).

Mecanismo principal de la liraglutida como neuroprotector

La liraglutida imita la acción del GLP-1 al unirse a receptores específicos en las células beta pancreáticas, aumentando la secreción de insulina y mejorando el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Este polipéptido se descompone en aminoácidos mediante proteasas y es poco probable que cause daño hepático directo; trabaja mediante la vía de las incretinas, afectando el metabolismo de la glucosa, y se clasifica junto a otros tratamientos antidiabéticos como los inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina) y otros análogos de GLP-1 (exenatida) (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020).

El GLP-1, secretado tras las comidas en el íleon distal, colon proximal y núcleo vagal, regula la glucosa en sangre al inhibir la secreción de glucagón y mejorar la secreción de

insulina de manera dependiente de la glucosa. Además, el GLP-1 ralentiza el vaciado gástrico, induce saciedad y reduce el apetito, actuando en el hipotálamo, sistema límbico y la corteza. La farmacodinamia de la liraglutida es compleja, ya que interviene en varios niveles para mantener la homeostasis de la glucosa regulando la supervivencia de las células beta, la secreción de insulina y la conducta alimentaria (Tak & Lee, 2021).

Liraglutida como anorexígeno y quemador de calorías en la obesidad; y sus efectos cardioprotectores

El mecanismo de acción de la liraglutida se basa en actuar sobre regiones del cerebro realizando una imitación de la hormona GLP-1 y así controlar el apetito y la saciedad, a su vez aumenta en menor medida el gasto energético, ya que incrementa el nivel de insulina postprandial de una manera dependiente de la glucosa, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la secreción de glucagón e induce la pérdida de peso a través de la reducción del apetito y la ingesta de energía (Kelly et al., 2020).

La liraglutida es transportada al hipotálamo por tanicitos, células endimogliales especializadas que expresan el receptor GLP1R y absorben el fármaco de la sangre. Una vez activada, induce su exocitosis hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde se une a receptores GLP1R en las neuronas hipotalámicas, regulando la homeostasis energética. Además, actúa en el sistema límbico de recompensa y la corteza cerebral (Tak & Lee, 2021).

Tanto estudios preclínicos como observaciones clínicas demostraron que el agonista del receptor de GLP-1 es eficaz para aumentar la actividad de GLP-1 y proteger el corazón contra la hipertensión, la hipertrofia y la fibrosis, lo que va más allá de los beneficios logrados como agente antidiabético. La protección cardiovascular de la liraglutida está mediada por la modulación de la expresión de Ang II AT1R/AT2R y el receptor de GLP-1 (GLP-1R) (Tak & Lee, 2021).

Fármacos agonistas GLP-1 disponibles en el tratamiento de la obesidad y riesgo cardiovascular; y sus inconvenientes

Según el tiempo de activación del receptor de los agonistas GLP-1 se dividen en dos grupos: aquellos compuestos de acción corta que se activan a corto plazo del receptor GLP-1, los mismos que alcanzan una concentración ideal en pocas horas pero, al cabo de entre 6 a 10 horas sus concentraciones disminuyen repentinamente; y tenemos al otro grupo que es de acción prolongada, estos activan sus receptores de forma prolongada, tanto así, que se puede administrar una vez al día o incluso una vez a la semana (Klen & Dolžan, 2022; Nauck, 2016).

Agonista del GLP-1R de acción corta. exenatida: es uno de los análogos más estudiados, comparte un alrededor del 50% de los aminoácidos con el GLP-1 humano, además tiene

una gran afinidad por sus receptores, tiene una vida media de 24h, se administra dos veces al día, su excreción tiene lugar en los riñones (Klen & Dolžan, 2022; Nauck, 2016). lixisenatida: tiene una gran unión al GLP-1R, el 55% está unido a proteínas, tiene una vida media de 3 horas, se administra diariamente, su excreción se da a través de filtración glomerular seguida de reabsorción tubular (Klen & Dolžan, 2022; Nauck, 2016).

Agonista del GLP-1R de acción prolongada. La liraglutida es una forma del GLP-1 pero modificada, se administra por vía subcutánea una vez al día teniendo un control eficaz de glucosa de 24 h, tiene una concentración plasmática de 9h a 14h (media de 13h), el 97% de la liraglutida se une a proteínas plasmáticas, su metabolismo es similar a proteínas grandes. En este grupo también encontramos a la dulaglutida que es homólogo en un 90% al GLP-1, la semaglutida con un 94% de aminoácidos similar al GLP-1 nativo y la efpeglenatida que, en comparación con los otros agonistas de acción prolongada, se asocia en la descomposición más rápida del GLP-1R permitiendo que más receptores de la superficie celular permanezcan disponibles para la señalización (Klen & Dolžan, 2022; Nauck, 2016).

Después del inicio temprano del tratamiento de cualquiera de estos agonistas, aparecen efectos secundarios como las náuseas, vómitos y diarreas, los cuales dependen de la dosificación administrada, además, estos agonistas se asocian con un riesgo muy bajo de hipoglucemia, pero solo en casos cuando se usa en combinación con otros agentes antihiperglucemiantes (Klen & Dolžan, 2022; Nauck, 2016).

Tratamiento: implicaciones terapéuticas de la liraglutida

La liraglutida es un agonista del receptor GLP-1 de larga duración, sintetizado mediante tecnología de ADN recombinante. Se administra mediante inyecciones subcutáneas diarias debido a su baja biodisponibilidad oral (Wronka et al., 2023).

El tratamiento se inicia con 0,6 mg al día durante 1 semana. Esta dosis inicial está destinada a reducir los síntomas gastrointestinales. Después de 1 semana, la dosis se aumenta a 1,2 mg y puede aumentarse aún más a 1,8 mg según el control glucémico individual (Nauck, 2016).

Efectos secundarios de la liraglutida

Los efectos secundarios más comunes del tratamiento incluyen síntomas digestivos como diarrea, náuseas y vómitos, así como otros como dolor de cabeza, mareos, erupción cutánea, fatiga, taquicardia leve e infecciones respiratorias superiores. Sin embargo, estos efectos tienden a disminuir con el tiempo y pueden prevenirse mediante un aumento gradual de la dosis. Es fundamental monitorear de cerca los síntomas gastrointestinales, ya que un incremento significativo podría llevar a deshidratación y daño renal agudo. Además, los agonistas del receptor GLP-1 han sido vinculados con un mayor riesgo de

enfermedad de la vesícula biliar y problemas pancreáticos. La administración del tratamiento puede causar enrojecimiento y erupción en el lugar de la inyección. Aunque se ha especulado sobre la posibilidad de que el tratamiento contribuya al cáncer medular de tiroides, estas preocupaciones aún no han sido corroboradas (Wronka et al., 2023).

Mujeres embarazadas o aquellas con hipersensibilidad a los agonistas del receptor GLP-1 deben evitar el uso de medicamentos de esta clase. Asimismo, personas con enfermedad gastrointestinal severa o gastroparesia no deben recibir este tratamiento. Individuos con riesgo elevado o antecedentes de pancreatitis hemorrágica o necrosante, así como aquellos con historial de cáncer medular de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, también deben evitar los agonistas del receptor GLP-1. Aunque estos fármacos son generalmente seguros, su uso amplio en pacientes con diabetes tipo 2 para reducir eventos cardiovasculares debe evaluarse considerando el balance entre beneficios y riesgos. La elección de la terapia hipoglucemiante debe ser personalizada, teniendo en cuenta el perfil de riesgo y los beneficios específicos para cada paciente (Wronka et al., 2023).

Conclusiones

- La liraglutida como agonista del GLP-1R ha demostrado ser efectiva ante la reducción del peso corporal y el apetito. Estudios y metaanálisis han evidenciado que este medicamento no solo contribuye en la inhibición del apetito, sino que mejora de manera significativa las funciones metabólicas aumentando la sensación de saciedad en los pacientes, reduciendo así factores de riesgo que se encuentran relacionado con la obesidad, como las enfermedades cardiovasculares.
- Los efectos causados por el uso de este medicamento han favorecido en la mejoría general del perfil glucémico de los pacientes, entre los cuales se destacan una mejoría en la salud cardiovascular. Los estudios analizados han demostrado esto, concluyendo en que el uso de este fármaco reduce la incidencia de las enfermedades cardiovasculares categorizadas como graves, entre ellas la hipertensión arterial, los ACV y el infarto agudo de miocardio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

Declaración de contribución de los autores

Cada uno de los autores contribuyeron con la esquematización, escritura, revisión y edición del artículo. Autores principales y quienes desarrollaron el respectivo estudio W.M.M.M; L.E.B.V; M.A.C.B; E.M.D.V y M.B.M.P, colaboración y verificación de

resultados Dr. J.A.P.A. Todos los autores han leído y aceptado la versión escrita del manuscrito.

Referencias Bibliográficas

- Alarcón-Sotelo, A., Gómez-Romero, P., Regules-Silva, S. De, Pardinas-Llergo, M. J., Rodríguez-Weber, F. L., Díaz-Greene, E. J., Alarcón-Sotelo, A., Gómez-Romero, P., Regules-Silva, S. De, Pardinas-Llergo, M. J., Rodríguez-Weber, F. L., & Díaz-Greene, E. J. (2018). Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? *Medicina Interna de México*, 34(6), 946–958. <https://doi.org/10.24245/MIM.V34I6.2022>
- Alruwaili, H., Dehestani, B., & Le Roux, C. W. (2021a). Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 13, 53. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S276085>
- Asadi, A., Shadab Mehr, N., Mohamadi, M. H., Shokri, F., Heidary, M., Sadeghifard, N., & Khoshnood, S. (2022). Obesity and gut–microbiota–brain axis: A narrative review. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(5), e24420. <https://doi.org/10.1002/JCLA.24420>
- Bizino, M. B., Jazet, I. M., Westenberg, J. J. M., Van Eyk, H. J., Paiman, E. H. M., Smit, J. W. A., & Lamb, H. J. (2019). Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12933-019-0857-6>
- Buse, J. B., Bain, S. C., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Pratley, R. E., Linder, M., Fries, T. M., Ørsted, D. D., & Zinman, B. (2020). Cardiovascular risk reduction with liraglutide: an exploratory mediation analysis of the leader trial. *Diabetes Care*, 43(7), 1546–1552. <https://doi.org/10.2337/DC19-2251>
- Cercato, C., & Fonseca, F. A. (2019). Cardiovascular risk and obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0468-0>
- Deng, Y., Park, A., Zhu, L., Xie, W., & Pan, C. Q. (2022). Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 13. <https://doi.org/10.1177/20406223221108064>
- Dietz, W. H., & Robinson, T. N. (1998). Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 132(2), 191–193. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70426-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70426-3)

- Hjorth, M. F., Helbo, A. S., & Astrup, A. (2023). Invited State-Of-The-Art Review Prevention and management of Prevention and management of obesity in a lifetime perspective obesity in a lifetime perspective. *DRJ Danish Medical Journal Danish Medical Journal*, 70(7). <https://ugeskriftet.dk/dmj/prevention-and-management-obesity-lifetime-perspective>
- Jacobsen, L. V., Flint, A., Olsen, A. K., & Ingwersen, S. H. (2016). Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(6), 657-672. <https://doi.org/10.1007/S40262-015-0343-6>
- Kaufer-Horwitz, M., Pérez Hernández, J. F., Kaufer-Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. (2022). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *INTERdisciplina*, 10(26), 147–175. <https://doi.org/10.22201/CEIICH.24485705E.2022.26.80973>
- Kelly, A. S., Auerbach, P., Barrientos-Perez, M., Gies, I., Hale, P. M., Marcus, C., Mastrandrea, L. D., Prabhu, N., & Arslanian, S. (2020). A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916038>
- Klen, J., & Dolžan, V. (2022). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes mellitus and obesity: the impact of pharmacological properties and genetic factors. *International Journal Off Molecular Sciences*, 23(7), 3451. <https://doi.org/10.3390/ijms23073451>
- Kumarathurai, P., Sajadieh, A., Anholm, C., Kristiansen, O. P., Haugaard, S. B., & Nielsen, O. W. (2021). Effects of liraglutide on diastolic function parameters in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomized crossover study. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12933-020-01205-2>
- Mariam, Z., & Niazi, S. K. (2023). Glucagon-like peptide agonists: a prospective review. *Endocrinology Diabetes & Metabolism*, 7(1). <https://doi.org/10.1002/edm2.462>
- Maselli, D., Atieh, J., Clark, M. M., Eckert, D., Taylor, A., Carlson, P., Burton, D. D., Busciglio, I., Harmsen, W. S., Vella, A., Acosta, A., & Camilleri, M. (2022). Effects of liraglutide on gastrointestinal functions and weight in obesity: a randomized clinical and pharmacogenomic trial. *Obesity*, 30(8), 1608-1620. <https://doi.org/10.1002/oby.23481>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2020, 5 June). *Weight loss agents*. LiverTox - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548929/>

- Nauck, M. (2016). Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 18(3), 203.
<https://doi.org/10.1111/DOM.12591>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 46.
<https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2020.101102>
- Tak, Y. J., & Lee, S. Y. (2021). Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? *Current Obesity Reports*, 10(1), 14.
<https://doi.org/10.1007/S13679-020-00422-W>
- Toth, P. P. (2021). Cardiovascular disease epidemiology and risk factors: general concepts. *Contemporary cardiology* (pp. 1-22). https://doi.org/10.1007/978-3-030-62632-7_1
- Velasco, P. F. P., & Velasco, P. F. P. (2023). Obesity and cardiovascular Risk. *Novel Pathogenesis and Treatments for Cardiovascular Disease*.
<https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.106877>
- Velasco, P. F. P. (2023). *Obesity and cardiovascular risk*. IntechOpen eBooks.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.106877>
- Vemulapalli, H. S., Vajje, J., Rehman, W., Virk, G. S., Shah, K., Chaudhari, S. S., Mian, I., & Saleem, F. (2023). Safety and efficacy of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*, 15(9). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.45421>
- Wronka, M., Krzemińska, J., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2023). New Insights into the Use of Liraglutide—Impact on Cardiovascular Risk and Microvascular Outcomes. *Biomedicines 2023, Vol. 11, Page 1159*, 11(4), 1159.
<https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11041159>
- Xia, W., Yu, H., Lei, X., & Wen, P. (2024). Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine*, 103(11), E37432.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037432>
- Xu, C., Lu, C., Wang, Z., Hu, X., Li, S., Xie, Y., Qiu, Y., Cao, R., Li, Y., & Yang, J. (2023). Liraglutide abrogates nephrotoxic effects of chemotherapies. *Pharmacological Research*, 189, 106680.
<https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2023.106680>

Yousef, C. C., Thomas, A., Matar, M. Al, Ghandoura, L., Aldossary, I., Almuhanha, S. M., Alhussain, F., AL Bisher, F. B., Aljohani, R. M., Balubaid, A. N., Nouh, M. I., Almurashi, A., & AlAmoudi, R. (2021). Liraglutide effects on glycemic control and weight in patients with type 2 diabetes Mellitus: A real-world, observational study and brief narrative review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 177. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108871>



El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Alfa Publicaciones**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Alfa Publicaciones**.



Indexaciones

