

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DEL GLP-1 DETALLADOS EN LOS RESULTADOS DEL MAPEO 'ATLAS'**

Un estudio de más de dos millones de personas con diabetes se basa en evidencia de amplio alcance sobre los **beneficios y riesgos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1** (AR GLP-1) en el ámbito clínico, proporcionando un "atlas" que mapea resultados extensos y algunos conocimientos nuevos para explorar potencialmente en ensayos clínicos más rigurosos.

De los pacientes, 215.970 iniciaron tratamiento con AR GLP-1; 159.465 iniciaron tratamiento con sulfonilureas, 117.989 i-DPP4 y 258.614 iniciaron tratamiento con i-Sglt2.

El estudio incluyó un grupo compuesto de los últimos tres grupos de medicamentos (n = 536.068) y un grupo de control de 1.203.097 pacientes que recibieron la atención habitual, que se compararon con la atención habitual con la adición de AR GLP-1.

Después de la ponderación de probabilidad inversa, los grupos estaban bien equilibrados en términos de sus características iniciales. Si bien la mayoría de la cohorte del VA en general eran hombres blancos, el estudio ajustó el género, la edad, la raza, las comorbilidades y una amplia gama de covariables.

Con un seguimiento promedio de 3,68 años, después del ajuste multivariado, los AR GLP-1 mostraron "eficacia y riesgos que se extendieron más allá de los actualmente reconocidos", en comparación con cada uno de los grupos de tratamiento y con el grupo de control principal de atención habitual, informaron los autores.

En la comparación más amplia con el grupo de control principal de atención habitual **solamente, la adición de AR GLP-1 se asoció con una disminución del riesgo en el 24 % de los resultados evaluados** y un **aumento del riesgo en el 10,86 % de los resultados**, sin diferencias significativas para el 65,14 % restante de los resultados.

**Entre los diversos beneficios**, las mejoras clave incluyeron un menor riesgo de varios trastornos por consumo de sustancias, incluido el consumo de alcohol (cociente de riesgo [HR], 0,89) y opioides (HR, 0,87), ideación suicida, intento o autolesión intencional (HR, 0,90), convulsiones (HR, 0,90), trastornos neurocognitivos, incluida la enfermedad de Alzheimer (HR, 0,88) y la demencia (HR, 0,92), trastornos de la coagulación (HR, 0,92) y paro cardíaco (HR, 0,78). Un menor riesgo de enfermedades infecciosas (HR, 0,88), lesión renal aguda (HR, 0,88) y enfermedad renal crónica (ERC) (HR, 0,97; P < 0,05 para todos los resultados).

**En términos de riesgos asociados** con los AR GLP-1, además de los riesgos bien conocidos de náuseas y vómitos, otros riesgos adicionales aumentados frente a la atención habitual incluyeron trastornos gastrointestinales como gastroenteritis no infecciosa (HR, 1,12), hipotensión (HR, 1,06), artritis (HR, 1,11), tendinitis y sinovitis (HR, 1,10), nefritis intersticial (HR, 1,06), nefrolitiasis (HR, 1,15) y el riesgo conocido de pancreatitis aguda inducida por fármacos (HR, 2,46).

### **Efectos neuropsiquiátricos**

Los efectos consistentes en muchos trastornos neuropsiquiátricos; esto coincide con los datos que muestran la presencia de receptores GLP-1 en el cerebro y la evidencia que muestra que los GLP-1 penetran a través de la barrera hematoencefálica y actúan en el cerebro para reducir la inflamación y el estrés oxidativo, mejorar la neuroplasticidad, etc. Tiene un efecto neurotrópico. También existe la posibilidad de que tenga un efecto sobre el sistema inmunitario y la lucha contra las infecciones, con una reducción del riesgo de infecciones, sepsis, etc.

Las reducciones en la ideación suicida son alentadoras después de que informes anteriores de pensamientos suicidas y autolesiones entre jóvenes usuarios de AR GLP-1 generaran inquietud, incluida una revisión de 2023 del uso del fármaco por parte de la Agencia Europea de Medicamentos que

finalmente no encontró ninguna asociación causal, agregaron los autores. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. tampoco encontró asociación entre los GLP-1 y el riesgo de suicidio.

Las reducciones en las conductas adictivas también son alentadoras y son consistentes con el papel de los receptores GLP-1 en el cerebro en términos de control de impulsos y señalización de recompensa que pueden relacionarse con las conductas adictivas

Los riesgos reducidos de demencia y enfermedad de Alzheimer también son consistentes con estudios preclínicos en modelos animales de enfermedad de Alzheimer, así como con estudios clínicos que muestran un riesgo reducido de demencia en pacientes con diabetes tipo 2, señalaron los autores.

El riesgo reducido observado de convulsiones se suma a un conjunto emergente de conocimientos, tanto mecanísticos como de datos clínicos tempranos, indicativos de las propiedades anticonvulsivas del uso de GLP-1 AR

Los AR GLP-1 deberían evaluarse más a fondo en estudios futuros como posibles terapias adyuvantes para la epilepsia y sus comorbilidades asociadas.

### **Riñones**

Si bien los hallazgos respaldan la evidencia de los efectos protectores de los AR GLP-1 sobre los riñones y una reducción del riesgo de ERC, los riesgos notables observados, que también afectan a los riñones, incluyen nefrolitiasis o cálculos renales.

Los mecanismos de formación de cálculos renales son muy diferentes a los de la ERC, y especuló que el riesgo de la primera podría de hecho deberse a una hidratación potencialmente baja con el uso de AR GLP-1.

Cuando los pacientes toman AR GLP-1, sin duda comen mucho menos para perder peso, pero también se hidratan menos. Beben menos agua porque se sienten llenos muy rápidamente después de comer, y solo estoy teorizando, pero tal vez la deshidratación crónica [esté detrás] del mayor riesgo de cálculos renales.

### **¿Efectos modestos?**

Si bien, en general, los beneficios de los fármacos GLP-1 AR mostraron beneficios modestos que oscilaron entre un 10% y un 20% de reducción para la mayoría de los resultados,

El efecto modesto no niega el valor potencial de estos medicamentos, especialmente para condiciones donde existen pocas opciones de tratamiento efectivas, por ejemplo, la demencia.

Esto también puede implicar que estos medicamentos son más beneficiosos cuando se utilizan junto con otras intervenciones, como cambios en el estilo de vida u otros medicamentos.

### **Posibles factores de confusión que preocupan**

Los autores hicieron un trabajo perfectamente respetable al hacer todo lo posible para ajustar [los factores de confusión], pero con este tipo de estudios, por mucho que se intente explicar estadísticamente las diferencias en las poblaciones antes de que se les administrara el medicamento, nunca se pueden ajustar realmente todos los factores de confusión potenciales que pueden influir en los resultados

Además, el tiempo de seguimiento del estudio, de 3,8 años, como reconocen los autores, es especialmente corto teniendo en cuenta que generalmente se recomienda tomar los

Es de suponer que hay que tomar estos medicamentos durante toda la vida y no tenemos idea de cuáles son los beneficios y riesgos a largo plazo

Pero se necesitarían ensayos aleatorios mucho más rigurosos para probar resultados de estudios que no se hayan establecido en ensayos clínicos previos

Los tipos de ensayos [aleatorios] que son necesarios son muy costosos y requieren una enorme cantidad de trabajo, pero al final del día, brindan pruebas de lo que funciona y lo que no, y cuáles son los verdaderos riesgos

Estos estudios como estos tienen que ser interpretados con mucha cautela ya que las personas estudiadas no han sido asignadas aleatoriamente al tratamiento con GLP-1 AR, por lo que cualquier diferencia entre los que toman y los que no toman la clase de fármaco podría ser potencialmente atribuible a factores distintos del fármaco.

El estudio proporciona una garantía útil sobre la seguridad de esta clase de medicamentos. Los beneficios esperados en enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades cardiovasculares y la mayoría de las enfermedades renales se ven claramente.

Beneficios y riesgos del GLP-1 detallados en los resultados del mapeo 'Atlas' - Medscape - 23 de enero de 2025. Basado en Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03412-w>