



2025;(6)

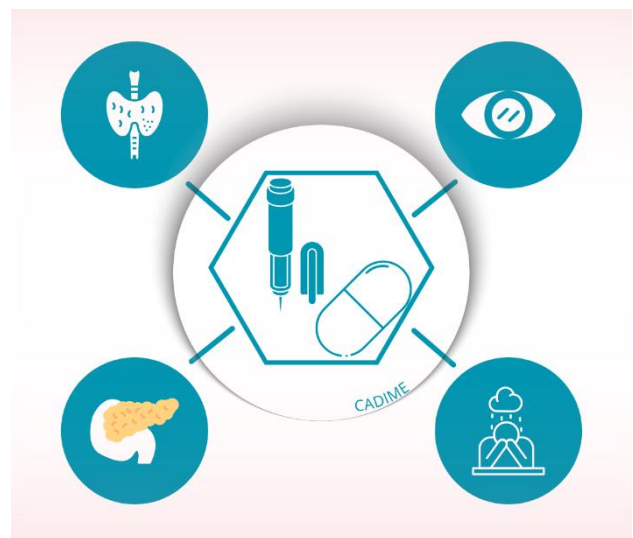
DOI: 10.11119/CI2025-6

Riesgo de cáncer, trastornos neuropsiquiátricos y arGLP-1

En España, actualmente se encuentran comercializados tres agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1): liraglutida, dulaglutida y semaglutida y un agonista dual del receptor de GLP-1 (arGLP-1) y GIP: tirzepatida (1-5).

El mecanismo de acción de los arGLP-1 se basa en la actividad agonista y selectiva del receptor GLP-1, mimetizando la acción del GLP-1 endógeno y produciendo un aumento de la secreción de insulina, inhibición de la secreción de glucagón, aumento de la saciedad y ralentización del vaciado gástrico (2-4). Tirzepatida, también es un agonista del receptor GIP endógeno que al igual que GLP-1 está involucrado en la regulación del apetito y se encuentra presente en los adipocitos donde puede modular el consumo de grasa (5).

Además del tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) y la obesidad, estos fármacos han mostrado un efecto beneficioso en enfermedad cardiovascular y renal, hígado graso (6-9), apnea obstructiva del sueño y el abuso de alcohol, entre otros (10-11).



Los eventos adversos más frecuentes de los arGLP-1 son los gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, entre otros) de intensidad leve a moderada, dosis-dependientes y que disminuyen con el tiempo. Los eventos adversos notificados de especial interés son los trastornos hepatobiliares (colecistitis y colelitiasis) o pancreatitis aguda y las neoplasias que mostraron una muy baja frecuencia en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Destacar que el tiempo de seguimiento de los ensayos clínicos (104 semanas en semaglutida, 88 en tirzepatida y 56 en liraglutida) hace necesario una monitorización de sus síntomas sugerentes (1,3,12-13).

El objetivo de esta cápsula informativa es revisar los aspectos de seguridad de los arGLP-1, recogiendo la evidencia disponible sobre el riesgo de cáncer de tiroides, páncreas, riesgo de suicidio y neuropatía óptica asociada al tratamiento con arGLP-1.

Cáncer de tiroides

En fases preclínicas con roedores, empleando dosis muy superiores a las dosis máximas en humanos, se describió una asociación entre los arGLP-1 y los tumores de células C (tumores medulares de tiroides), que ha llevado al estudio de la posible relación entre el cáncer de tiroides en humanos y el tratamiento con arGLP-1 (7,14).

En una revisión sistemática se incluyeron 64 ECA (84.627 pacientes), de ellos 26 ensayos reportaron al menos un caso de cáncer de tiroides, mostrando el metaanálisis un aumento del riesgo del cáncer de tiroides con el uso de los arGLP-1 para ambas indicaciones (OR: 1,52; IC95%: 1,01-2,29). Este resultado se mantuvo significativo al incluir sólo aquellos ensayos clínicos con un seguimiento superior a 104 semanas (OR: 1,76; IC95%: 1,00-3,12) (15).

Por el contrario, un estudio de cohortes retrospectivas con 1.651.452 pacientes diagnosticados de diabetes, el riesgo de cáncer de tiroides para aquellos en tratamiento con arGLP-1 no alcanzó la significación al compararlo con el tratamiento con metformina o insulina (HR: 1,10; IC95%: 0,86-1,41) y (HR: 0,99; IC95%: 0,79-1,24) respectivamente (14). Otro estudio de cohorte de base poblacional que incluyó a pacientes con DM2 (98.147 pacientes en tratamiento con arGLP-1 y 2.488.303 con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4)) de seis países y con una mediana de seguimiento entre 1,8 y 3 años, no encontró asociación entre arGLP-1 y el incremento en el riesgo de cáncer de tiroides frente a los iDPP-4 (HR: 0,81 IC95%;0,59-1,12). Los análisis de sensibilidad no encontraron diferencias significativas según edad, tipo de arGLP-1 o dosis diaria (16). Igualmente, un estudio de cohortes retrospectiva con 717.792 pacientes con diabetes no encontró asociación significativa entre el uso de los arGLP-1 y el cáncer de tiroides comparado con otros antidiabéticos (17).

Hay que tener en cuenta que, en los diferentes estudios, el insuficiente poder estadístico y el bajo número de eventos observados no permitió determinar si la asociación con el cáncer de tiroides se debía al subtipo medular.

En octubre de 2023, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), emitió un informe que concluía que la evidencia disponible no respaldaba una posible relación causal entre el tratamiento con arGLP-1 y el cáncer de tiroides (18).

Posteriormente, los ECA de tirzepatida mostraron un aumento reversible y dosis-dependiente en la concentración sanguínea de calcitonina (hormona tiroidea), sin observarse casos de hiperplasia de células C o carcinoma medular de tiroides. Se desconocen las consecuencias a largo plazo, por lo que se sigue enfatizando en la necesidad de estudios a más largo plazo que permitan clarificar la posible relación con el cáncer de tiroides (7,13-14,16,19).

Cáncer de páncreas

La mayoría de los casos de cáncer de páncreas son atribuibles a factores de riesgo modificables, como la DM2, obesidad, alcoholismo y tabaquismo. Eventos adversos graves de los arGLP-1 como pancreatitis, obstrucción intestinal entre otros, han incrementado el estudio sobre una posible asociación con cáncer gastrointestinal, entre ellos el cáncer de páncreas. Aunque diversos estudios sugirieron una asociación entre el tratamiento con estos fármacos y el cáncer de páncreas en comparación con otros antidiabéticos, estudios recientes no muestran tal asociación (20-22).

Así, un metaanálisis publicado en el 2024, que incluyó 90 ECA con un seguimiento medio de 3,1 años, no encontró una asociación significativa entre los arGLP-1 y el riesgo de cáncer de páncreas (RR: 1,05; IC95% 0,77-1,43) ni ningún tipo de cáncer gastrointestinal (RR: 0,99; IC95% 0,86-1,13) tanto en pacientes con DM2 como en obesidad (22). Igualmente, dos estudios de cohortes poblacionales no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a los arGLP-1 y el cáncer de páncreas, ambos con un seguimiento de 7 años (21,23), sino que incluso en uno de ellos se sugirió un potencial papel protector (23).

La mayoría de los estudios publicados se han realizado en pacientes con DM2, limitando la generalización a la población con sobrepeso u obesidad, por lo que sería recomendable llevar a cabo estudios específicos en esta población. Además, indican la necesidad de realizar estudios con mayor duración y seguimiento de los síntomas y signos de sospecha del cáncer de páncreas tras el inicio del tratamiento (20-22).

Riesgo de suicidio

El tratamiento con arGLP-1 se ha asociado a un incremento en el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos como depresión, pensamientos suicidas, intentos de suicidio; siendo frecuentemente utilizados como criterios de exclusión en los ECA pivotaes. Los datos de farmacovigilancia junto con los resultados de algunos ECA, llevaron a considerar los trastornos neuropsiquiátricos como un riesgo del tratamiento con arGLP-1, lo que ha motivado el estudio de esta posible asociación (5,24-25).

Un estudio de cohortes que, ajustando por propensión, incluyó a 324.506 pacientes con obesidad encontró que, tras 5 años de seguimiento, el tratamiento con los arGLP-1 se asoció un incremento del riesgo de trastornos depresivos (HR: 2,95; IC95% 2,82-3,08), ansiedad (HR: 2,08; IC95% 2,04-2,12) e ideación suicida (HR 2,06; IC95% 1,92-2,21) frente a aquellos que no los tomaban (26).

Por el contrario, un trabajo de cohorte española concluyó que, tras ajustar por propensión, el tratamiento con arGLP-1 no se asoció con un incremento en el riesgo de ideación suicida, tanto en los análisis por intención de tratar (HR: 1,36; IC95%: 0,51-3,61), o por protocolo (HR: 1,04; IC95%: 0,35-3,14) frente a los inhibidores selectivos del transportador renal de glucosa 2 (iSGLT-2) (27). Dos revisiones sistemáticas de estudios observacionales, tanto en DM2 como en el tratamiento de la obesidad, no encontraron una relación entre la utilización de arGLP-1 con la ideación suicida, intento de suicidio y suicidio (28-29). Igualmente, un metaanálisis de ECA, no encontró diferencias significativas entre el tratamiento con arGLP-1 y placebo (RR 0,76; IC95% 0,48-1,21) en intentos de suicidio, casos de ideación suicida o autolesiones (30).

En abril de 2024, el PRAC emitió un comunicado afirmando que, en base a la evidencia disponible, no respaldaba una relación causal entre el riesgo de suicidio y los aGLP-1 (24). A pesar de ello, en la literatura se recomienda vigilar la aparición de estos síntomas y suspender el tratamiento ante cualquier signo clínico sugerente, así como evitarlos en pacientes con antecedentes de depresión, o intento de suicidio (población excluida en algunos de los ensayos clínicos de los arGLP-1) (25-26,28-30).

Neuropatía óptica

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido una alerta de seguridad, en la que el PRAC informa del riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) en pacientes tratados con semaglutida. Este riesgo implica 1 caso adicional de NOIANA por cada 10.000 pacientes tratados en un año (31).

Recomendaciones en pacientes tratados con arGLP-1. Parámetros a vigilar

En pacientes en tratamiento con arGLP-1, entre otros aspectos se recomienda (19):

- **Función renal:** Vigilar la función renal, especialmente en caso de aumento de dosis o de deshidratación, por ejemplo, por trastornos digestivos graves.
- **Interacciones medicamentosas:** Monitorización de la concentración plasmática de medicamentos orales con margen terapéutico estrecho en tratamiento concomitante con arGLP-1 durante los incrementos de dosis o monitorización de los efectos para el ajuste de dosis (INR, o digoxenemia) debido al retraso en el vaciamiento gástrico causado por los arGLP-1.
- **Estado de ánimo:** Observar el estado de ánimo de los pacientes, buscando cambios inusuales.

- **Tiroides:** Se recomienda palpar la glándula tiroides y los ganglios linfáticos cervicales una o dos veces al año.
- **Páncreas:** Realizar seguimiento de los síntomas y signos de sospecha del cáncer de páncreas o pancreatitis (21). Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con arGLP-1 y este no se debe reanudar si se confirma pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. (4,5)
- **Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIANA):** realizar examen oftalmológico ante la pérdida de visión en pacientes en tratamiento con semaglutida, y suspender el tratamiento en caso de confirmación (31).

En la revisión de este documento ha participado:

Dr. José Carlos Fernández García. Médico especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga.



1. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) y el problema de la obesidad. [BIT 2023;31\(4\)](#).
2. Ficha Técnica Trulicity (dulaglutida). [CIMA.2025](#).
3. Ficha Técnica de Saxenda (liraglutida). [CIMA. 2025](#).
4. Ficha Técnica de Wegovy (semaglutida). [CIMA. 2025](#).
5. Ficha Técnica de Mounjaro (tirzepatida). [CIMA. 2025](#).
6. Theodorakis N, et al. Semaglutide in heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease: the current state-of-the-art. [Heart Fail Rev. 2025](#).
7. Makunts T, et al. Thyroid Hyperplasia and Neoplasm Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System: Retrospective Analysis. [JMIRx Med. 2024;5:e55976](#).
8. Packer M, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. [N Engl J Med. 2025;392\(5\):427-437](#).
9. Loomba R, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. [N Engl J Med. 2024;391\(4\):299-310](#).
10. Knw Ch S, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in the management of obstructive sleep apnea in individuals without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. [Sleep Med. 2025;129:40-44](#).
11. Subhani M, et al. Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists use and change in alcohol consumption: a systematic review. [EClinicalMedicine. 2024;78:102920](#).
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Wegovy®) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas. Informe de Posicionamiento Terapéutico. IPT-148/V1/25082023. [AEMPS. 2023](#).
13. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas. Informe de Posicionamiento Terapéutico. IPT-305/V1/19082024. [AEMPS. 2024](#).
14. Wang L, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. [JAMA Netw Open. 2024;7\(7\):e2421305](#).
15. Silverii GA, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. [Diabetes Obes Metab. 2024;26\(3\):891-900](#).
16. Baxter SM, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: An International Multisite Cohort Study. [Thyroid. 2025;35\(1\):69-78](#).
17. Morales DR, et al. Risk of Thyroid Tumors With GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Cohort Study. [Diabetes Care. 2025;dc250154](#).
18. GLP-1 receptor agonists: available evidence not supporting link with thyroid cancer. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). [EMA. 2023](#).
19. Tirzépátide (Mounjaro) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. *Revue Prescrire*; 2024;44(489): 485-489.
20. Wang L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk: target trial emulation using real-world data. [J Natl Cancer Inst. 2025;117\(3\):476-485](#).
21. Dankner R, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes. [JAMA Netw Open. 2024;7\(1\):e2350408](#).
22. Figlioli G, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. [Pharmacol Res. 2024;208:107401](#).
23. Ayoub M, et al. The Use of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Does Not Increase the Risk of Pancreatic Cancer: A U.S.-Based Cohort Study. [Cancers \(Basel\). 2024;16\(9\):1625](#).
24. EMA. GLP-1 receptor agonists: available evidence not supporting link with suicidal and self-injurious thoughts and actions. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). [EMA. 2024](#).
25. Agonistes du GLP-1: dépressions, idées ou gestes suicidaires (suite). *Prescrire*. 2025.
26. Kornelius E, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. [Sci Rep. 2024;14\(1\):24433](#).

27. Hurtado I, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with suicidal ideation and self-injury in individuals with diabetes and obesity: a propensity-weighted, population-based cohort study. [Diabetologia. 2024;67\(11\):2471-2480.](#)
28. Valentino K, et al. The effect of glucagon-like Peptide-1 receptor agonists on measures of suicidality: A systematic review. [J Psychiatr Res. 2025;183:112-126.](#)
29. Bushi G, et al. Association of GLP-1 Receptor Agonists With Risk of Suicidal Ideation and Behaviour: A Systematic Review and Meta-Analysis. [Diabetes Metab Res Rev. 2025;41\(2\):e70037.](#)
30. Ebrahimi P, et al. Suicide and Self-Harm Events With GLP-1 Receptor Agonists in Adults With Diabetes or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. [JAMA Psychiatry. 2025:e250091.](#)
31. La AEMPS informa de una reacción adversa ocular muy infrecuente en pacientes tratados con semaglutida. [AEMPS. 2025.](#)



Escuela Andaluza de
Salud Pública
Consejería de Salud y Consumo

Las cápsulas informativas se basan en las evidencias y recomendaciones de la bibliografía citada, adaptada a las circunstancias de nuestro medio.

Queda expresamente prohibida la reproducción de este documento con ánimo de lucro o fines comerciales.

