

Paula Martínez Termens y Alejandra Ruiz Salvador

USO DE LOS AGONISTAS DE LOS GLP-1 EN OBESIDAD INFANTIL

TRABAJO DE FIN DE GRADO

dirigido por el Dr. Joaquín Escribano Subías

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2026

ÍNDICE

Introducción	6
Definición de la enfermedad	6
Epidemiología	6
Etiopatogenia y factores contribuyente	7
Complicaciones y comorbilidades	7
Diagnóstico y cribado	8
Tratamiento actual	8
Mecanismo de acción de las hormonas incretinas (GIP y GLP-1)	9
Justificación	10
Objetivos	10
Material y métodos	10
Diseño y criterios de elegibilidad	10
Estrategia de búsqueda	11
Valoración del riesgo de sesgos de los estudios	11
Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones	11
Resultados evaluados	13
Estudio estadístico	13
Resultados	14
Selección de estudios y diagrama de flujos	14
Riesgo de sesgo de los artículos incluidos	15
Análisis de Calidad	15
Síntesis y análisis de los estudios incluidos	17
Fox et al. 2025	17
Bensignor et al. 2024	17
Shamim et al. 2024	18
Dai et al. 2024	19
Ryan et al.2021	20
Resultados	20
Metaanálisis global de la eficacia de los GLP-1RA	21
Metaanálisis según BMI-SDS (Z-score)	21
Metaanálisis de valores absolutos (IMC)	23
Discusión	24
Limitaciones	25
Conclusión	26
ANEXOS	27
Anexo 1: Dominios de la Herramienta RoB 2.0 para Ensayos Clínicos Aleatorizados	27
Anexo 2:Dominios de la Herramienta AMSTAR	28

Anexo 3: Estudios incluidos	29
Anexo 4: Tabla de Evaluación de Riesgo de Sesgo (Herramienta RoB 2) y Grado de Evidencia	29
Anexo 5: Valoración de Calidad Metodológica (AMSTAR-2)	30
Anexo 6: Tabla de síntesis de estudios incluidos.	31

BIBLIOGRAFÍA	32
---------------------	-----------

ÍDICE DE TABLAS:

Tabla 1 :Criterios de inclusión y exclusión	11
Tabla 2 : Grados de recomendación.	12
Tabla 3 : Niveles de evidencia científica SING	13
Tabla 4 : Dominios RoB2	17
Tabla 5 :Resumen nivel de evidencia	17
Tabla 6 :Resumen AMSTAR	17
Tabla 7 :Evidencia (metaanálisis global)	29
Tabla 8 :Evidencia (IMC absoluto)	29
Tabla 9 : Evidencia (BMI-SDS/Z-score)	29
Tabla 10 :Grado de Recomendación	29

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES:

Ilustración 1 :Diagrama de flujo.	15
Ilustración 2 : Resultados individuales de los estudios incluidos.	22
Ilustración 3 : Forest plot de la eficacia de los GLP-1RA	22
Ilustración 4 Resultados en tabla del Forest plot del efecto de los agonistas del receptor GLP-1 sobre el Z-score del IMC (BMI-SDS).....	23
Ilustración 5 :Resultados en tabla del Forest plot del efecto de los agonistas del receptor GLP-1 sobre el valor absoluto del IMC.	24
Ilustración 6 : Forest plot del efecto global de los análogos de GLP-1 sobre parámetros antropométricos absolutos.	24
Ilustración 7 :Funnel plot para la evaluación del sesgo de publicación en el análisis de los parámetros antropométricos absolutos.....	25

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 : Dominios de la Herramienta RoB 2.0 para Ensayos Clínicos Aleatorizados.	29
Anexo 2 : Dominios de la Herramienta AMSTAR.....	31
Anexo 3 : Estudios incluidos.....	31
Anexo 4 : Tabla de evaluación de riesgos de Sesgo(RoB) y grado de evidencia.....	32
Anexo 5 : Valoración calidad metodológica (AMSTAR-2).	33
Anexo 6 : Síntesis de estudios.	33
Anexo 7 : Checklist PRISMA 2020	36

Resumen

Introducción:

La obesidad pediátrica constituye un problema de salud pública global con importantes repercusiones metabólicas, cardiovasculares y psicosociales. Dado que las intervenciones basadas en el estilo de vida presentan una eficacia limitada en casos de obesidad moderada-grave, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA), inicialmente desarrollados y utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, han emergido como una alternativa terapéutica prometedora

Objetivo:

Evaluar la eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes, comparados con placebo o tratamiento estándar, en términos de reducción del peso corporal y mejora de los parámetros metabólicos.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis siguiendo la estrategia PICO. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en PubMed (Clinical Queries) y Cochrane CENTRAL, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis publicados entre 2015 y 2025. La selección de estudios se realizó mediante criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Se incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados ($n = 857$) en el análisis cuantitativo. Se realizaron tres metaanálisis independientes: un análisis global de adiposidad, un análisis específico basado en BMI-SDS (Z-score) y un análisis de valores absolutos de adiposidad. La magnitud del efecto se estimó mediante diferencia estandarizada de medias (DEM; g de Hedges) o diferencia de medias ponderada (DMP), según la homogeneidad de las escalas empleadas en los estudios incluidos, utilizando un modelo de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird. La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2 y la prueba Q de Cochrane.

Resultados:

La síntesis cualitativa incluyó 5 estudios y el análisis cuantitativo de 8 ensayos clínicos aleatorizados ($n = 857$). El análisis global mostró una reducción significativa de los parámetros de adiposidad a favor del tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RA) (DEM = $-0,58$; IC95%: $-0,72$ a $-0,44$; $p < 0,001$), evidenciando un tamaño del efecto moderado y una heterogeneidad elevada entre los estudios incluidos ($I^2 = 76\%$). El análisis específico del BMI-SDS (Z-score), considerado una de las métricas más adecuadas en población pediátrica, confirmó una reducción significativa a favor del tratamiento experimental (DMP = $-0,32$; IC95%: $-0,41$ a $-0,23$; $p < 0,001$), con una heterogeneidad elevada ($I^2 = 91\%$). De forma complementaria, el metaanálisis de valores absolutos de adiposidad, que incluyó 7 ensayos clínicos ($n = 723$), también evidenció una reducción significativa de las medidas antropométricas analizadas (DEM = $0,64$; IC95%: $0,24$ – $1,05$; $p < 0,001$), con un tamaño del efecto moderado y una heterogeneidad elevada ($I^2 = 78,68\%$).

La heterogeneidad observada probablemente refleja diferencias en las características de la población incluida, los principios activos utilizados, la duración del tratamiento y las variables antropométricas evaluadas. En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, generalmente leves o moderados.

Conclusiones:

Existe una moderada evidencia de que los agonistas del receptor GLP-1 disminuyen la adiposidad en niños y adolescentes. Su uso debe considerarse como complemento a las intervenciones sobre el estilo de vida. El BMI-SDS se posiciona como la medida más adecuada para evaluar la respuesta terapéutica en este grupo de edad. No obstante, la elevada heterogeneidad y la limitada duración del seguimiento de los estudios requieren una interpretación prudente y justifican la necesidad de futuras investigaciones a largo plazo.

Palabras clave: Obesidad infantil; agonistas del receptor GLP-1; liraglutida; semaglutida; metaanálisis; BMI-SDS.

Abstract

Background:

Pediatric obesity represents a global public health problem with significant metabolic, cardiovascular, and psychosocial consequences. Given the limited effectiveness of lifestyle-based interventions in moderate-to-severe obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), initially indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus, have emerged as a promising therapeutic option.

Objective:

To assess the efficacy of GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity in children and adolescents compared with placebo or standard care, focusing on weight reduction and metabolic outcomes.

Methods:

A systematic review with meta-analysis was conducted following the PICO framework. The literature search was performed in PubMed (Clinical Queries) and Cochrane CENTRAL, including randomized controlled trials and meta-analyses published between 2015 and 2025. Five key studies were selected for qualitative synthesis, and a quantitative meta-analysis was performed including eight randomized controlled trials ($n = 857$). Effect size was estimated using standardized mean difference (Hedges' g) with a random-effects model due to high heterogeneity across studies.

Results:

The qualitative synthesis included 5 studies, and the quantitative analysis comprised 8 randomized clinical trials ($n = 857$). The global analysis showed a significant reduction in adiposity parameters in favor of treatment with GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA) (SMD = -0.58; 95% CI: -0.72 to -0.44; $p < 0.001$), demonstrating a moderate effect size and high heterogeneity among the included studies ($I^2 = 76\%$).

Specific analysis of the BMI-SDS (Z-score), considered one of the most appropriate metrics for the pediatric population, confirmed a significant reduction in favor of the experimental treatment (MD = -0.32; 95% CI: -0.41 to -0.23; $p < 0.001$), with high heterogeneity ($I^2 = 91\%$). Complementarily, the meta-analysis of absolute adiposity values, which included 7 clinical trials ($n = 723$), also showed a significant reduction in the anthropometric measures analyzed (SMD = 0.64; 95% CI: 0.24–1.05; $p < 0.001$), with a moderate effect size and high heterogeneity ($I^2 = 78.68\%$).

The observed heterogeneity likely reflects differences in the characteristics of the included populations, the active ingredients used, treatment duration, and the anthropometric variables evaluated. Regarding safety, the most frequent adverse effects were gastrointestinal, which were generally mild or moderate.

Conclusions:

There is moderate evidence that GLP-1 receptor agonists reduce adiposity in children and adolescents. Their use should be considered as a complement to lifestyle interventions. BMI-SDS stands out as the most appropriate measure for evaluating therapeutic response in this age group. However, the high heterogeneity and the limited duration of follow-up in these studies necessitate a cautious interpretation and justify the need for future long-term research.

Keywords:

Pediatric obesity; GLP-1 receptor agonists; liraglutide; semaglutide; meta-analysis; BMI-SDS.

Introducción

Definición de la enfermedad

La obesidad se define como un exceso de tejido adiposo (graso) que conduce a incremento en el riesgo (presente y futuro) de padecer patologías, así como como hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2 y enfermedad hepática grasa no alcohólica además de un mayor riesgo de mortalidad. ^{1,2} Su valoración se basa en indicadores indirectos de la grasa corporal a partir de medidas antropométricas sencillas. El que se utiliza con mayor frecuencia es el índice de masa corporal (IMC), resultado de dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (kg/m²). ^{1,3} No obstante, esta medida representa el peso corporal total, lo que puede llevar a errores. Por ejemplo, en niños con obesidad, entre un 10% y un 50% del peso extra puede corresponder a tejido magro. Además, esta evaluación puede generar falsos positivos en niños con mucha masa muscular y falsos negativos en aquellos con poca musculatura. También tiende a subestimar el sobrepeso en menores de tres años y a sobreestimar en adolescentes. ^{1,2} Por esta razón en la infancia y adolescencia, clasificar la obesidad resulta más complejo que en los adultos, ya que durante estas etapas se producen constantes cambios tanto en la talla como en la composición corporal.

La obesidad pediátrica se ha convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia y a las serias consecuencias que genera tanto en la infancia como en la vida adulta. ^{4,5,6} A corto plazo, los niños con obesidad presentan mayor riesgo de alteraciones metabólicas, cardiovasculares, respiratorias, ortopédicas y problemas psicosociales, mientras que a largo plazo se incrementa la probabilidad de obesidad en la edad adulta, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y otras patologías crónicas que disminuyen la calidad y esperanza de vida. ^{2,7,3} Su origen es multifactorial, influenciado por hábitos alimentarios poco saludables, sedentarismo, factores familiares, sociales y genéticos. Por ello, la prevención temprana y el abordaje integral resultan fundamentales para revertir esta tendencia y proteger la salud futura de la población infantil. ^{8,9}

Epidemiología

La obesidad infantil representa una creciente crisis de salud pública a nivel mundial. ^{4,5,6} Desde 1990, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes se ha duplicado, mientras que la obesidad se ha triplicado. En 2021, se estimó que más de 170 millones de niños y adolescentes presentaban obesidad a nivel global. ⁴ Actualmente, la prevalencia en menores de 18 años se sitúa en el 8,5% (IC 95%: 8,2–8,8), con una marcada variabilidad regional, que oscila desde el 0,4% en Vanuatu hasta el 28,4% en Puerto Rico. ⁴ Mientras que en los países de altos ingresos la prevalencia tiende a estabilizarse, en las regiones de ingresos medios y bajos continúa aumentando de forma acelerada. ^{4,5} En Estados Unidos, la prevalencia en población de 2 a 19 años ha pasado del 5% en la década de 1960 al 19% en 2017–2018, con incrementos persistentes en adolescentes y grupos vulnerables. ⁸

En España, la obesidad infantil presenta una prevalencia elevada y persistente, con importantes diferencias según edad, sexo, nivel socioeconómico y región geográfica. ^{10,11,12,13} Los datos más recientes indican que aproximadamente el 18–19% de los niños presentan obesidad y el 13–14% sobrepeso, lo que supone más de un millón de niños con obesidad y cerca de 750.000 con sobrepeso en el país. La prevalencia es mayor en varones y alcanza su máximo entre los 6 y 11 años, con un claro gradiente norte-sur, siendo más elevada en el sur de España. ^{10,12} Además, existe una fuerte asociación con el bajo nivel socioeconómico, el menor nivel educativo de los padres y los ingresos familiares reducidos, especialmente en áreas urbanas desfavorecidas. ^{10,11,13} En conjunto, la obesidad infantil constituye un grave problema de salud pública en España, con especial impacto en varones, familias socioeconómicamente desfavorecidas y regiones del sur. ^{10,11,12}

Etiopatogenia y factores contribuyente

La etiopatogenia de la obesidad infantil es multifactorial y resulta de la interacción entre factores genéticos, endocrinos, ambientales, conductuales y sociales. ^{2,3,14} El principal mecanismo fisiopatológico es un desequilibrio crónico entre la ingesta calórica y el gasto energético, que conduce a una acumulación excesiva de tejido adiposo. ² La mayoría de los casos corresponden a obesidad poligénica, en la que múltiples variantes genéticas aumentan la susceptibilidad en presencia de un entorno desfavorable, mientras que las formas monogénicas, como las asociadas a mutaciones en el gen MC4R, son infrecuentes y se caracterizan por hiperfagia e inicio precoz. ^{2,3}

Los factores ambientales desempeñan un papel central, destacando la elevada disponibilidad de alimentos ultraprocesados y comida rápida, así como la influencia del entorno familiar y escolar sobre los hábitos alimentarios infantiles. A nivel conductual, el consumo de alimentos ultraprocesados, el sedentarismo y la alteración del sueño se asocian con mayor apetito, sobreingesta y mayor riesgo de obesidad. ^{2,14}

Desde el punto de vista neuroendocrino, el control del peso corporal y del balance energético depende de la integración central de señales periféricas hormonales, metabólicas y neuronales, principalmente a nivel del hipotálamo y del tronco encefálico. ¹⁵ Las señales de largo plazo, como la leptina y la insulina, informan sobre el estado de las reservas energéticas, mientras que las hormonas gastrointestinales o incretinas regulan a corto plazo la saciedad y la ingesta. ^{13,14} Entre estas últimas destacan el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), secretado por las células L del íleon y colon, y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), liberado por las células K del intestino delgado, que actúan de forma coordinada para modular la respuesta posprandial. Estas señales hormonales regulan el equilibrio energético en el núcleo arcuato del hipotálamo mediante la activación de neuronas anorexigénicas (POMC) y la inhibición de neuronas orexigénicas (NPY/AgRP). En la obesidad, la resistencia a estas señales favorece la actividad de las vías orexigénicas, aumentando la ingesta y alterando la percepción central del estado energético, lo que dificulta la activación de mecanismos compensadores destinados a reducir la ingesta y aumentar el gasto energético. ^{15,16}

Además, los circuitos de recompensa, especialmente el sistema mesolímbico dopaminérgico, pueden predominar sobre los mecanismos homeostáticos en entornos obesogénicos, favoreciendo una ingesta hedónica. A ello se suma una reducción del gasto energético adaptativo, mediado en parte por una menor activación del tejido adiposo marrón. En conjunto, estas alteraciones neuroendocrinas explican la dificultad para el control del peso y fundamentan el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. ^{2,15,17}

Complicaciones y comorbilidades

La obesidad infantil se asocia desde edades tempranas a múltiples complicaciones que afectan la salud física, metabólica y psicosocial de niños y adolescentes. A nivel respiratorio, el exceso de masa corporal reduce la distensibilidad torácica y aumenta el trabajo respiratorio, incrementando la susceptibilidad a infecciones; la complicación más relevante es la apnea obstructiva del sueño, vinculada a la acumulación de tejido adiposo en la vía aérea superior. Desde el punto de vista cardiovascular, la obesidad se relaciona con hipertensión arterial y aterosclerosis precoz, elevando el riesgo de enfermedad coronaria futura. ^{2,7}

En el ámbito digestivo, la obesidad se asocia principalmente a la esteatosis hepática no alcohólica, vinculada a la resistencia a la insulina y al aumento de colesterol en el sistema biliar y pancreático, pudiendo evolucionar a esteatohepatitis. A pesar del exceso calórico, la baja calidad de la dieta favorece deficiencias nutricionales específicas. ^{7, 18}

Desde el punto de vista endocrinológico, la obesidad afecta varios ejes hormonales. Es frecuente la adrenarquia precoz y la maduración ósea acelerada por alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. En el eje somatotropo se observa disminución de la secreción de hormona de crecimiento, mientras que en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal la reducción de la SHBG incrementa la fracción libre de hormonas sexuales, favoreciendo el desarrollo de síndrome de ovario poliquístico en adolescentes mujeres y hipogonadismo funcional en varones con obesidad grave. ^{3, 7}

A nivel metabólico, se produce resistencia a la insulina, que puede evolucionar a diabetes tipo 2, acompañada de alteraciones del perfil lipídico e hiperuricemia.^{20,21} La obesidad infantil tiende a persistir en la edad adulta, especialmente si existen antecedentes familiares o un entorno poco saludable, siendo determinantes los factores genéticos, metabólicos, conductuales y ambientales, así como los hábitos alimentarios y el estilo de vida.^{2,7}

Además, la obesidad se asocia a alteraciones ortopédicas, como cambios en la alineación del aparato locomotor y adaptaciones en la marcha, que pueden derivar en artropatías crónicas. Presenta también un impacto psicológico y social significativo, relacionado con estigmatización, estrés emocional y exclusión social, lo que puede favorecer conductas de ingesta compulsiva y aumentar el riesgo de trastornos del estado de ánimo, contribuyendo a la perpetuación del exceso de peso.^{2,3,7}

Diagnóstico y cribado

Durante todas las visitas del Programa de Salud Infantil, es fundamental promover alimentación equilibrada, actividad física regular y hábitos de vida saludables, incluyendo la reducción del sedentarismo, un patrón de sueño adecuado y un uso responsable de dispositivos electrónicos.^{3,8,19}

El Índice de Masa Corporal (IMC) es el principal indicador de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes, interpretado según edad y sexo mediante percentiles o puntuaciones Z. Generalmente, se considera sobrepeso cuando el IMC supera el percentil 85 y obesidad cuando supera el percentil 95 o dos desviaciones estándar por encima de la media, siguiendo las recomendaciones de la OMS. Para un diagnóstico completo, se recomienda una anamnesis detallada, valoración de factores de riesgo personales y familiares, y mediciones antropométricas ajustadas a la edad, como peso-talla en menores de 5 años e IMC en mayores de 5 años.^{1,3}

La evaluación del exceso de tejido adiposo debe ser integral, considerando no solo el peso total sino también la distribución de la grasa, especialmente la grasa visceral, asociada a complicaciones metabólicas como resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión.^{20,21} Entre los parámetros útiles se incluyen perímetro abdominal, índice cintura/talla, índice de masa triponderal y pliegues cutáneos, mientras que en centros especializados se pueden emplear técnicas avanzadas como bioimpedancia, DEXA o Bod Pod para evaluar composición corporal con mayor precisión.^{1,3}

Finalmente, la valoración clínica debe complementarse con exámenes de laboratorio para identificar alteraciones metabólicas y planificar la intervención, siempre interpretando los resultados según tablas de referencia pediátricas de la OMS 2006-2007, adaptadas por edad y sexo.^{1,3}

Tratamiento actual

La obesidad infantil es considerada por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) y por organismos internacionales como la American Academy of Pediatrics (AAP) una enfermedad crónica, multifactorial y compleja, que requiere un abordaje integral, personalizado y multidisciplinar.^{3,8,9}

La detección precoz y la intervención temprana son fundamentales para prevenir complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemias y enfermedad hepática grasa no alcohólica.^{3,8,9}

El pilar fundamental del tratamiento es la intervención intensiva sobre el comportamiento y el estilo de vida, considerada la estrategia de primera línea. Las guías recomiendan programas multicomponentes y de carácter familiar que incluyan educación nutricional, promoción de la actividad física y apoyo conductual, integrados en un modelo multidisciplinar. La terapia cognitivo-conductual centrada en la familia constituye el estándar de referencia, aplicándose en los entornos donde se consolidan la mayoría de los hábitos, como la familia y la escuela.^{3,8,20}

Esta terapia combina control de estímulos, refuerzo positivo, establecimiento de metas, resolución de problemas, planificación anticipada, modelado, autocontrol y prevención de recaídas, y ha demostrado eficacia en la reducción del IMC y la mejora de

biomarcadores metabólicos, especialmente en niños con sobrepeso u obesidad leve y cuando se implementa en atención primaria, aunque su efectividad disminuye en adolescentes mayores y en niños con obesidad grave expuestos a entornos obesógenos.^{3,8,20}

Además, es imprescindible la evaluación y el manejo de comorbilidades médicas y psicológicas asociadas, para prevenir complicaciones a corto y largo plazo.^{3,7} En adolescentes con obesidad grave, la intervención conductual puede resultar insuficiente, por lo que la farmacoterapia se contempla como complemento. La SEEP señala el uso limitado de fármacos como orlistat y metformina, reservados para adolescentes con obesidad grave y comorbilidades, y destaca nuevas terapias dirigidas, como setmelanotida, indicada en casos de obesidad monogénica, que representan solo un 5 % del total. Por su parte, la AAP recomienda considerar fármacos antiobesidad en adolescentes a partir de los 12 años cuando la intervención conductual no es suficiente, incluyendo opciones más recientes como agonistas del receptor GLP-1 (liraglutida, semaglutida), que aún no están autorizados en Europa para población pediátrica.^{8,9}

Mecanismo de acción de las hormonas incretinas (GIP y GLP-1)

Tras la ingesta de nutrientes, las células K del intestino delgado proximal secretan el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), mientras que las células L del íleon y colon liberan el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Ambas hormonas incretinas actúan sobre las células β pancreáticas potenciando la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa.^{15,16}

Este efecto se produce mediante la activación de receptores acoplados a proteína G, lo que incrementa los niveles intracelulares de AMPc y favorece la exocitosis de insulina. De forma paralela, el metabolismo de la glucosa en la célula β induce cambios en la membrana que facilitan la entrada de calcio y la liberación de insulina. Como resultado, las incretinas amplifican la respuesta insulínica en situaciones de hiperglucemia, reduciendo el riesgo de hipoglucemias y contribuyendo a la preservación de la masa de células β .^{17,21,22}

Aunque inicialmente los agonistas del receptor GLP-1 se desarrollaron para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en los últimos años han demostrado eficacia en el abordaje de la obesidad. Estos fármacos mimetizan la acción del GLP-1, promoviendo la saciedad a nivel central, retrasando el vaciado gástrico y reduciendo la ingesta calórica.^{17,21,22}

Su mecanismo de acción se basa en la reducción de la ingesta calórica a través de efectos centrales y periféricos. A nivel central, los agonistas del receptor GLP-1 actúan sobre el hipotálamo, especialmente en el núcleo arcuato, donde estimulan neuronas anorexigénicas (POMC) e inhiben neuronas orexigénicas (NPY/AgRP), lo que disminuye el apetito y aumenta la sensación de saciedad.^{17,21,22}

A nivel periférico, estos fármacos retrasan el vaciado gástrico mediante su acción sobre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso entérico, lo que reduce la motilidad gástrica y prolonga la permanencia de los alimentos en el estómago. Esto se traduce en una absorción más lenta de nutrientes, una menor respuesta glucémica posprandial y una mayor sensación de plenitud. En conjunto, estos efectos contribuyen a una disminución sostenida de la ingesta calórica y a la pérdida de peso.^{17,21,22}

Justificación

El estudio de los agonistas del receptor de GLP-1 como tratamiento de la obesidad pediátrica ha ido adquiriendo creciente relevancia. Esto se debe, por un lado, a la comprobada eficacia de estos fármacos en población adulta y, por otro, a la escasez de estudios sólidos en niños y adolescentes, lo que genera la necesidad de evidencia específica para esta franja estaría. Además, el incremento sostenido de la prevalencia de obesidad infantil convierte el análisis de nuevas alternativas terapéuticas en un asunto de interés prioritario para la salud pública.^{4,5,6}

Considerando que las intervenciones conservadoras (dieta, ejercicio y cambios conductuales) muestran con frecuencia una eficacia limitada, resulta imprescindible explorar estrategias terapéuticas innovadoras. En este contexto, los agonistas de GLP-1 se perfilan como una herramienta prometedora que podría complementar las estrategias actuales, contribuyendo a mejorar el pronóstico de niños y adolescentes con obesidad y a reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. Profundizar en su estudio

permitirá generar evidencia sólida que respalde su uso seguro y eficaz en esta población vulnerable, abordando un problema de salud pública de importancia creciente.^{4,21,22}

Objetivos

Para disponer de los objetivos principales de la revisión sistemática, se formuló la pregunta a partir de la estrategia PICO (Población – Intervención– Comparación- Outcome). Por lo cual, la investigación se ha realizado en respuesta a la siguiente pregunta en formato PICO: En niños y adolescentes con obesidad, ¿el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 comparado con placebo o intervención estándar, es eficaz para la reducción del peso y la mejora de parámetros metabólicos?

El objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia del tratamiento de la obesidad con agonistas del receptor GLP-1 en niños y adolescentes.

Como objetivos secundarios, se evaluaron:

- El perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento, mediante el análisis de la incidencia de efectos adversos y las tasas de abandono.
- Los cambios en parámetros cardiometabólicos, incluyendo hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucemia en ayunas, sensibilidad a la insulina, perfil lipídico y presión arterial.
- Las modificaciones en la composición corporal, especialmente en la circunferencia de la cintura y el porcentaje de masa grasa.

Material y métodos

Diseño y criterios de elegibilidad

Para la presente revisión se han seleccionado los artículos más adecuados y relevantes teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad expuestos en la *Tabla 1*.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Población seleccionada: Niños de 9 a 18 años. Con un IMC >30 kg/m²/IMC > percentil 95 o >2 DE según OMS. - Intervención con agonistas del receptor GLP-1 en monoterapia (liraglutida, semaglutida u otros). - Estudios que reporten resultados cuantitativos sobre eficacia y/o seguridad. - Estudios con duración mínima de intervención ≥ 8 o 12 semanas. - Comparador: placebo o tratamiento estándar para la obesidad infantil. - Diseño de estudio: ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis. - Periodo de publicación: entre 2015 y 2025. - Idioma: artículos publicados en inglés o español.	- Población menor de 9 años o mayor 18 años. - Estudios realizados en adultos o en animales. - Exclusión de estudios que no especifiquen edad ni IMC. - Exclusión de estudios con pacientes con cirugías bariátricas previas. - Exclusión de estudios que no respondan a la pregunta sobre eficacia del tratamiento. - Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor o protocolos sin resultados. - Publicaciones sin acceso a texto completo. - Artículos en idiomas distintos al español o inglés.

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión

Estrategia de búsqueda

La estrategia primaria de búsqueda bibliográfica para la realización de esta revisión se centró específicamente en la terapia con agonistas del receptor GLP-1 y su uso en la obesidad infantil, por lo que se planteó como una búsqueda dirigida. Se emplearon diversas bases de datos que permitieran localizar ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con este tratamiento, publicados en los últimos diez años.

Para delimitar de forma precisa la pregunta de investigación y los criterios de elegibilidad de los estudios, se siguió la estrategia PICO, cuyos componentes se definieron de la siguiente manera:

- **P (Población):** Niños (6–12 años) y adolescentes (13–18 años) con diagnóstico de sobrepeso u obesidad.
- **I (Intervención):** Tratamiento farmacológico con análogos del receptor de GLP-1 (liraglutida, semaglutida, exenatida, entre otros).
- **C (Comparación):** Grupos control que reciben placebo o intervenciones basadas únicamente en la modificación del estilo de vida.
- **O (Resultados/Outcomes):** Cambios significativos en los parámetros de adiposidad, específicamente el Índice de Masa Corporal (IMC) absoluto y el IMC estandarizado (BMI-SDS o Z-score).

Como herramienta principal durante la búsqueda primaria se utilizó Clinical Queries de PubMed, un buscador especializado que permite aplicar filtros metodológicos por categorías clínicas, ampliando la sensibilidad de la búsqueda. Para esta revisión se seleccionó la categoría Therapy dentro del apartado Clinical Study Category, utilizando el filtro amplio (Broad) con el fin de maximizar la identificación de estudios relevantes sobre el efecto de los agonistas GLP-1 en niños con obesidad.

La búsqueda se llevó a cabo utilizando la siguiente estrategia:

("childhood obesity"[MeSH Terms] OR "pediatric obesity" OR "obesity in children") AND ("GLP-1 receptor agonist" OR liraglutide OR semaglutide OR exenatide) AND ("therapy" OR "treatment" OR "weight loss")) AND (Therapy/Broad[filter])

Asimismo, se aplicaron los siguientes filtros de selección para refinar los resultados obtenidos:

- Periodo de publicación: Últimos 10 años.
- Tipo de estudio: Ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas.
- Idioma: inglés y español.

Como búsqueda secundaria se utilizó el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), seleccionando la base de datos "Trials", que contiene ensayos clínicos y ensayos aleatorizados. La mayoría de los registros en CENTRAL son derivados de bases de datos bibliográficas como PubMed y Embase. La estrategia de búsqueda se basó en términos relacionados con obesidad infantil y agonistas del receptor GLP-1. Debido a las limitaciones del buscador de CENTRAL, no se aplicaron filtros por edad o características clínicas en la fase de búsqueda, realizándose la selección final de los estudios mediante la lectura de títulos, resúmenes y textos completos, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Valoración del riesgo de sesgos de los estudios

La valoración del riesgo de sesgo se realizará una vez seleccionados los estudios incluidos. Se utilizarán herramientas estandarizadas según el diseño. Por un lado, RoB 2.0 (Risk of Bias 2.0) es la herramienta oficial de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados.²³ Esta herramienta evalúa cinco dominios, explicados en el *Anexo 1*.

Por otro lado, se utilizará la herramienta AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews), diseñada para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas y metaanálisis, especialmente enfocada en detectar posibles sesgos que puedan afectar los resultados.²⁴ Su objetivo principal es garantizar que las revisiones sistemáticas sean transparentes, reproducibles y confiables. En total, evalúa 16 dominios, explicados en el *Anexo 2*.

Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Una vez seleccionados los estudios incluidos en la revisión, se procedió a evaluar el nivel de evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones mediante la clasificación SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).²⁵ (*Tabla 3*). Para cada estudio se analizó de manera detallada el diseño metodológico, la población de estudio, la intervención con agonistas del receptor GLP-1, los comparadores utilizados, los desenlaces evaluados y los resultados obtenidos. Se tuvo en cuenta el proceso de aleatorización, el enmascaramiento, las pérdidas durante el seguimiento y el análisis estadístico empleado.

De acuerdo con la escala SIGN, los estudios incluidos fueron clasificados principalmente dentro de los niveles 1+ y 2+, correspondientes a ensayos clínicos bien realizados y estudios observacionales analíticos con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer una relación causal.

A partir del nivel de evidencia disponible y de la consistencia de los resultados, se estableció el grado de recomendación (*Tabla 2*), que en el contexto de esta revisión corresponde fundamentalmente a un grado B, al basarse en estudios bien diseñados y directamente aplicables a la población pediátrica con obesidad, aunque con un número limitado de estudios y seguimiento a corto plazo.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4, o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+.

Tabla 2: Grados de recomendación.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ECA de muy alta calidad, con riesgo de sesgo muy bajo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA bien diseñados, con bajo riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes/casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión o sesgo.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión o sesgo
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión o sesgo
3	Estudios no analíticos (series de casos, estudios descriptivos)
4	Opinión de expertos

Tabla 3: Niveles de evidencia científica SING

Resultados evaluados

Los resultados analizados en esta revisión se estructuraron en resultados primarios y secundarios, de acuerdo con los objetivos planteados.

Resultados primarios:

- Reducción del índice de masa corporal (IMC) o del IMC z-score tras el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1.
- Cambios en el peso corporal y porcentaje de pérdida ponderal respecto al valor basal.

Resultados secundarios

- Perfil de seguridad y tolerabilidad con la evaluación de la incidencia de efectos adversos, especialmente gastrointestinales, y análisis de las tasas de abandono del tratamiento.
- Parámetros cardio metabólicos a través de cambios en el control glucémico (HbA1c y glucemia en ayunas), sensibilidad a la insulina, perfil lipídico y presión arterial.

- Composición corporal comparando las variaciones en la circunferencia de la cintura y el porcentaje de masa grasa

Estudio estadístico

Una vez recopilados los resultados de los estudios individuales, se realizó su integración mediante un metaanálisis. Para ello, se utilizó la herramienta Meta-Essentials (Workbook 3 para datos continuos), Esta herramienta permite calcular tamaños del efecto mediante diferencia de medias (DM) o diferencia estandarizada de medias (DEM), así como obtener los intervalos de confianza (IC), el nivel de significación estadística y el peso relativo de cada estudio en el resultado global.

El efecto de la intervención se cuantificó mediante la diferencia de medias estandarizadas, expresada como Hedges' g, lo que facilita la comparación entre estudios con diferentes características y escalas de medida. Se realizaron tres metaanálisis independientes: un análisis global de adiposidad, integrando conjuntamente las diferentes variables antropométricas reportadas; un análisis específico basado en BMI-SDS o z-score del IMC, considerado la medida más adecuada en población pediátrica por estar ajustada por edad y sexo; y un tercer análisis basado en valores absolutos del índice de masa corporal (IMC), expresados en kg/m², con el objetivo de evaluar los cambios absolutos en adiposidad corporal.

Para evaluar la heterogeneidad entre estudios, se emplearon el estadístico Q de Cochrane y el índice I² de Higgins. Se consideró que existía heterogeneidad cuando el valor de p asociado al estadístico Q era inferior a 0,1. Por su parte, el índice I² se utilizó para estimar el porcentaje de variabilidad entre estudios, interpretándose como baja (<25%), moderada (≈50%) o alta (>75%).

En función de estos resultados, se optó por un modelo de efectos aleatorios, dado que se observó una variabilidad relevante entre los estudios incluidos. Este modelo tiene en cuenta tanto la variabilidad interna de cada estudio como las diferencias entre ellos, proporcionando estimaciones más conservadoras.

Por último, se analizó la posible existencia de sesgo de publicación mediante la representación gráfica del funnel plot y el método trim-and-fill.

Resultados

Selección de estudios y diagrama de flujos

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en diciembre de 2025 mediante una búsqueda primaria en PubMed y una búsqueda secundaria en la Biblioteca Cochrane, utilizando las palabras clave y la estrategia de búsqueda previamente descritas.

Tras la aplicación de los filtros establecidos, se identificaron un total de 25 estudios en PubMed, de los cuales 12 correspondían a metaanálisis. Tras un cribado inicial basado en la lectura del título y el resumen, se seleccionaron 8 estudios y 12 metaanálisis por cumplir los criterios de inclusión. En la Biblioteca Cochrane se identificó un único estudio, que fue descartado tras la evaluación inicial por no cumplir los criterios establecidos.

Posteriormente, se realizó una comparación cruzada entre los estudios identificados en la búsqueda y aquellos incluidos en los metaanálisis seleccionados. Además, se consideraron estudios relevantes no identificados inicialmente, pero presentes en dichos metaanálisis, así como estudios identificados en la búsqueda que no estaban incluidos en los mismos, siendo estos últimos un total de 2.

Tras el proceso de cribado, se incluyeron un total de 5 estudios en la síntesis cualitativa de la revisión sistemática. Entre ellos, se seleccionaron 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis (Shamim et al., 2024²¹; Ryan et al., 2021²²; Dai et al., 2024²⁶) como base para la síntesis de la evidencia disponible. Asimismo, se incluyeron 2 ensayos clínicos aleatorizados adicionales (Fox et al., 2025²⁷ y Bensignor et al., 2024²⁸) por aportar información complementaria relevante no contemplada en los metaanálisis previos.

No obstante, ninguno de estos dos ensayos clínicos fue incluido en el metaanálisis cuantitativo del presente estudio, ya que las variables principales analizadas no eran comparables con los outcomes seleccionados (BMI absoluto y BMI-SDS). En concreto, el

estudio de Fox et al. evaluó principalmente el cambio porcentual del BMI, mientras que el estudio de Bensignor et al. se centró en variables fisiopatológicas y conductuales relacionadas con la regulación del apetito y la saciedad. La selección final de estudios incluidos en el metaanálisis se detalla en el apartado de resultados y en el diagrama de flujo PRISMA (Ilustración 1).

Por otro lado, se rechazaron 20 estudios del análisis final por los siguientes motivos:

- Redundancia: Estudios como Mastrandrea et al. (2019) ²⁹, Weghuber et al. (2020/2022) ³⁰, Kelly et al. (2020/2023) ³¹ y Fox et al. (2022) ³² fueron descartados porque sus resultados ya están contenidos y analizados dentro de los metaanálisis seleccionados. ^{22,23,24}
- Criterios de población: El estudio de Salehi et al. (2017) ³³ fue rechazado porque su rango de edad (hasta 25 años) excede los criterios establecidos.
- Foco del estudio: Investigaciones que se centraban exclusivamente en farmacocinética o efectos secundarios sin analizar la pérdida de peso (Danne et al., 2017) ³⁴, o que evaluaban marcadores antiinflamatorios (Stenlid et al., 2023) ³⁷, fueron descartadas por no ajustarse al objetivo principal.
- Tipo de análisis: Se excluyeron los análisis *post hoc* (Bensignor et al., 2021 y 2023) ^{35,36} para priorizar resultados de ensayos primarios completos.
- Temática: Se descartaron revisiones que incluían fármacos distintos a los GLP-1 o intervenciones puramente conductuales.

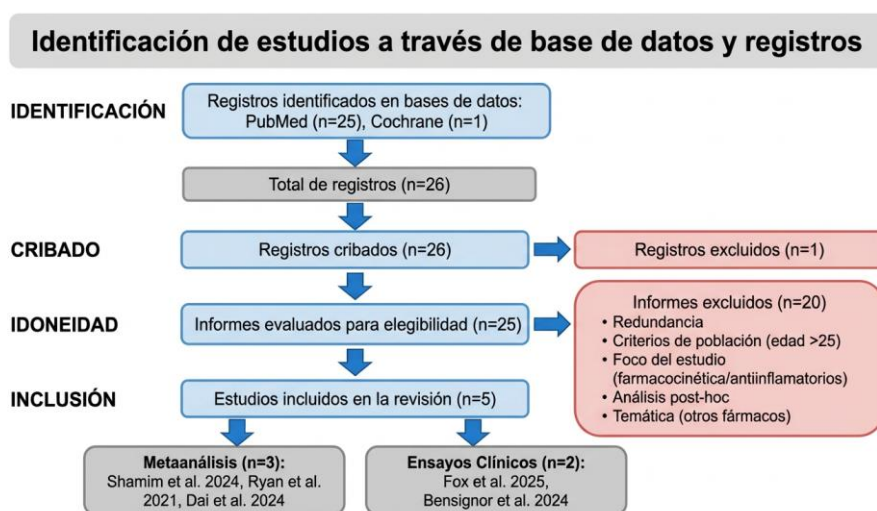


Ilustración 1:Diagrama de flujo.

Riesgo de sesgo de los artículos incluidos

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (ROB 2), recomendada para ensayos clínicos aleatorizados (Anexo1). La evaluación se realizó específicamente para el cambio en el índice de masa corporal (IMC).

Se analizaron los cinco dominios establecidos por la herramienta:

- Sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista.
- Sesgo debido a datos incompletos del resultado.
- Sesgo en la medición del resultado.
- Sesgo en la selección del resultado reportado.

Análisis de Calidad

Evaluación crítica de la calidad metodológica mediante Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) y Valoración del Grado de Evidencia (SIGN)

Con el objetivo de evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos, se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2). Resumida en Anexo 1. Esta permite analizar de forma sistemática los posibles sesgos en distintos dominios, proporcionando un juicio global sobre el riesgo de sesgo de cada estudio (tabla 4). Por otro lado, se valoró el nivel de evidencia de los estudios mediante la escala SIGN, que clasifica la calidad de los ensayos clínicos en función de su rigor metodológico y la probabilidad de sesgo, permitiendo contextualizar la solidez de los resultados obtenidos (Tabla 5).

Dominio	Bensignor et al., 2024	Fox et al., 2025
Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo debido a desviaciones de intervención prevista	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo debido a datos incompletos del resultado	Algunas preocupaciones	Bajo riesgo
Sesgo en la medición del resultado	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo en la selección del resultado aportado	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Juicio global RoB 2	Algunas preocupaciones 	Bajo riesgo 

Tabla 4: Dominios RoB2.

Estudio	Nivel de evidencia
Bensignor et al.,2024	1++
Fox et al.,2025	1+

Tabla 5: Resumen nivel de evidencia.

Evaluación crítica de la calidad metodológica mediante AMSTAR-2 y Valoración del Grado de Evidencia (SIGN)

La calidad metodológica de los metaanálisis incluidos fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR-2. Para ello, se analizaron los dominios considerados críticos por esta herramienta, entre los que se incluyen el registro previo del protocolo (ítem 2), la estrategia de búsqueda exhaustiva (ítem 4), el listado de estudios excluidos (ítem 7), la evaluación adecuada del riesgo de sesgo (ítem 9), la adecuación de los métodos estadísticos empleados (ítem 11), la consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados (ítem 13) y la evaluación del sesgo de publicación (ítem 15).²⁴

En cuanto al grado de evidencia, dos de los metaanálisis incluidos (Shamim et al., 2024²¹ y Ryan et al., 2021²²) alcanzaron un nivel de evidencia 1++, correspondiente a revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo y elevada calidad metodológica.

Por su parte, el metaanálisis de Dai et al. (2024²⁶) fue clasificado como nivel de evidencia 1+, ya que, aunque aporta evidencia de alta calidad procedente de ensayos clínicos aleatorizados bien realizados, presenta algunas limitaciones metodológicas menores que reducen ligeramente la confianza global en sus resultados

Resumen de la Valoración de Calidad Metodológica (AMSTAR-2).

El resumen de la valoración de Calidad Metodológica se cita en el *Anexo 2*. Por otro lado, en la Tabla 6 podemos observar una tabla resumen según los criterios AMSTAR teniendo en cuenta nuestros metaanálisis.

Metaanálisis	Dominios críticos (AMSTAR-2)	Limitaciones destacadas	Confianza global (AMSTAR-2)	Grado SING
Shamim et al., 2024	Cumple todos	Ninguna	Alta	1++
Ryan et al., 2021	Cumple todos	Ninguna	Alta	1++
Dai et al., 2024	Falla en ítem 15	Falla en ítems 10,12 y 15	Moderada	1+

Tabla 6: Resumen AMSTAR y grado SING.

Síntesis y análisis de los estudios incluidos

El resumen de la síntesis de estudios se podrá observar con más claridad en el *Anexo 6*.

Fox et al. 2025

El estudio de Fox et al. (2025) corresponde a un ensayo clínico fase 3a, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la liraglutida (3.0 mg subcutánea o dosis máxima tolerada) como complemento a intervenciones en el estilo de vida en niños de 6 a menos de 12 años con obesidad no monogénica ni sindrómica. El ensayo se llevó a cabo en 23 centros de nueve países, iniciándose en marzo de 2021 y finalizando su fase principal en enero de 2024.²⁷

El diseño incluyó un periodo de preclusión de 12 semanas, seguido de una aleatorización en proporción 2:1 (56 participantes en el grupo liraglutida y 26 en el grupo placebo), con una intervención de 56 semanas y un seguimiento posterior de 26 semanas tras la suspensión del tratamiento.²⁷

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual del índice de masa corporal (IMC) desde el inicio hasta la semana 56. Los resultados mostraron una reducción media del -5,8% en el grupo tratado con liraglutida, frente a un aumento del +1,6% en el grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa de -7,4 puntos porcentuales ($p < 0,001$). Asimismo, el 46% de los pacientes tratados alcanzó una reducción $\geq 5\%$ del IMC, en comparación con el 9% en el grupo placebo.²⁷

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos fueron frecuentes en ambos grupos (89% vs 88%), siendo los gastrointestinales más comunes en el grupo de liraglutida (80% vs 54%). Los eventos adversos graves se notificaron en el 12% de los participantes tratados.²⁷

Análisis:

Desde el punto de vista metodológico, el estudio presenta un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios evaluados mediante la herramienta ROB 2. La aleatorización se realizó mediante un sistema centralizado con adecuada ocultación de la secuencia, el diseño doble ciego minimizó las desviaciones de la intervención, y el manejo de datos incompletos se llevó a cabo mediante imputación múltiple, manteniendo un análisis por intención de tratar. La medición del IMC, como variable objetiva, reduce el riesgo de sesgo de detección, y la existencia de un protocolo preespecificado garantiza la adecuada selección de los resultados reportados.

En conjunto, el estudio presenta una elevada calidad metodológica, con un juicio global de bajo riesgo de sesgo, y se clasifica como nivel de evidencia 1++ según la escala SIGN.

Bensignor et al. 2024

El estudio de Bensignor et al. (2024) corresponde a un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar si las hormonas reguladoras del apetito y la saciedad, así como los comportamientos alimentarios, pueden predecir el mantenimiento de la pérdida de peso en adolescentes con obesidad grave tratados con exenatida.²⁸

El estudio incluyó a 66 adolescentes (edad media de 16,0 años; 47% mujeres) que, tras una fase inicial de 4–8 semanas de terapia de reemplazo de comidas con el objetivo de lograr una reducción $\geq 5\%$ del IMC, fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir exenatida de liberación prolongada (2 mg semanales) o placebo, junto con intervención sobre el estilo de vida durante 52 semanas.²⁸

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual del IMC desde la aleatorización hasta la semana 52. Los resultados mostraron que una menor respuesta de leptina basal (área bajo la curva tras prueba de comida) se asoció significativamente con un mayor mantenimiento de la pérdida de peso en el grupo tratado con exenatida frente a placebo ($p = 0,007$), así como con una mayor reducción de la masa grasa ($p = 0,023$).²⁸

Sin embargo, otros factores evaluados, como los comportamientos alimentarios, la sensación subjetiva de hambre o saciedad y otras hormonas (grelina, insulina o GLP-1), no mostraron asociación significativa con la respuesta al tratamiento.²⁸

Análisis:

Desde el punto de vista metodológico, el estudio presenta fortalezas derivadas de su diseño basado en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, así como del uso de medidas objetivas hormonales y análisis por intención de tratar con modelos ajustados por variables relevantes. No obstante, al tratarse de un análisis secundario centrado en predictores y no en un outcome principal de eficacia, sus resultados deben interpretarse con cautela.

La evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta ROB 2 indicó un juicio global de “algunas preocupaciones”. En el Dominio 1 (proceso de aleatorización) y el Dominio 2 (desviaciones de la intervención), el riesgo fue bajo gracias a una adecuada asignación aleatoria y al diseño doble ciego. El Dominio 4 (medición del resultado) y el Dominio 5 (selección del resultado reportado) también se consideraron de bajo riesgo, al emplearse variables objetivas y existir un protocolo preespecificado.

Sin embargo, en el Dominio 3 (datos incompletos del resultado) se identificaron algunas preocupaciones debido al tamaño muestral reducido y al posible impacto de las pérdidas tras la fase de run-in sobre la estimación del efecto.

Asimismo, el estudio presenta limitaciones relevantes en términos de validez externa, como el reducido tamaño muestral ($n = 66$), la baja diversidad poblacional (82% de participantes de raza blanca) y la ausencia de control de factores de confusión importantes en la obesidad, como la actividad física, el sueño o el entorno psicosocial. Además, al no aplicarse correcciones estrictas por comparaciones múltiples, los resultados deben considerarse exploratorios y generadores de hipótesis. En conjunto, el estudio se

clasifica como nivel de evidencia 1+ según la escala SIGN, al tratarse de un ensayo clínico bien diseñado con bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los dominios, pero con limitaciones derivadas de su carácter secundario y exploratorio.

Shamim et al. 2024

El estudio de Shamim et al. (2024) corresponde a una revisión sistemática con metaanálisis pareado y metaanálisis en red (network meta-analysis, NMA), que incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 883 participantes adolescentes con sobrepeso u obesidad, con o sin diabetes mellitus tipo 2. El objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor GLP-1 en la reducción del peso corporal.²¹

Los resultados mostraron que el tratamiento con GLP-1RA se asocia a una reducción significativa del peso corporal (diferencia de medias [DM] -4,21 kg; IC95% -7,08 a -1,35) y del índice de masa corporal (IMC) (DM -2,11 kg/m²; IC 95% -3,60 a -0,62) en comparación con placebo, así como a una disminución significativa del IMC estandarizado (z-score). No se observaron diferencias relevantes en función de la presencia de diabetes tipo 2. El metaanálisis en red permitió comparar indirectamente los distintos fármacos, posicionando a la semaglutida como el tratamiento más eficaz, seguida de exenatida y liraglutida, mientras que la lixisenatida mostró un efecto más modesto. Asimismo, se observó una relación entre mayor duración del tratamiento y mayor reducción ponderal.²¹

En relación con los resultados secundarios, se evidenció una reducción del IMC absoluto y del BMI-SDS; sin embargo, la información sobre grasa corporal, circunferencia de cintura y seguridad, especialmente en relación con eventos adversos graves, fue calificada como de baja o muy baja certeza según el sistema GRADE, debido al tamaño muestral limitado y al bajo número de eventos.²¹

Análisis:

Desde el punto de vista metodológico, el estudio presenta una elevada calidad, cumpliendo los dominios críticos de la herramienta AMSTAR-2, con protocolo previamente registrado en PROSPERO, búsqueda sistemática exhaustiva, selección y extracción de datos por duplicado, evaluación del riesgo de sesgo mediante RoB 2 y aplicación adecuada de metaanálisis en red. Además, la incorporación de análisis de sensibilidad y del sistema GRADE refuerza la robustez de sus conclusiones.

No obstante, el estudio presenta algunas limitaciones, como el reducido número de ensayos disponibles para determinados fármacos, la heterogeneidad en la duración de los tratamientos y la limitada evidencia sobre seguridad a largo plazo. Asimismo, la ausencia de comparaciones directas entre fármacos puede afectar la precisión de las estimaciones derivadas del metaanálisis en red.

En conjunto, se trata de un metaanálisis de alta calidad metodológica, con un nivel de confianza global alto según AMSTAR-2, que aporta evidencia sólida sobre la eficacia de los GLP-1RA en la reducción del peso en población adolescente, aunque con limitaciones en la evaluación de la seguridad y en la comparación directa entre tratamientos. De acuerdo con la escala SIGN, este estudio se clasifica como nivel de evidencia 1++, al tratarse de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgo.

Dai et al. 2024

El estudio de Dai et al. (2024) corresponde a una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 14 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.262 adolescentes con sobrepeso u obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El objetivo fue evaluar la eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 sobre el control glucémico y la reducción ponderal en población menor de 18 años.²⁶

Los resultados mostraron que el tratamiento con GLP-1RA se asoció a una reducción significativa de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (-0,34%), del peso corporal (-4,28 kg) y del índice de masa corporal (IMC) (-1,63 kg/m²) en comparación con placebo.²⁶

Sin embargo, la reducción de la glucosa plasmática en ayunas no alcanzó significación estadística en el análisis global. En el análisis por subgrupos, la mejoría del control glucémico se observó principalmente en adolescentes con DM2, mientras que en aquellos con obesidad sin diabetes no se evidenciaron cambios significativos en HbA1c ni en glucemia. En cuanto a los distintos fármacos,

la liraglutida mostró mayor eficacia en la reducción de HbA1c, mientras que la exenatida presentó un mayor efecto sobre la pérdida de peso. Asimismo, una mayor duración del tratamiento se asoció con reducciones ponderales más pronunciadas. ²⁶

Desde el punto de vista metodológico, el estudio presenta fortalezas relevantes, como la inclusión exclusiva de ensayos clínicos aleatorizados, el seguimiento de las guías PRISMA, el registro del protocolo y la realización de análisis por subgrupos (tipo de fármaco, duración del tratamiento y características de la población), lo que aporta mayor profundidad interpretativa. ²⁶

No obstante, el estudio presenta limitaciones importantes. Se observó una heterogeneidad elevada en algunos desenlaces, especialmente en HbA1c, probablemente relacionada con diferencias en la duración del tratamiento, dosis y características basales de los participantes. ²⁶

Además, no fue posible realizar subanálisis detallados para todos los fármacos debido a la disponibilidad limitada de datos, y la mayoría de los estudios incluidos se realizaron en población occidental, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Asimismo, la evaluación de la seguridad a largo plazo es limitada, aspecto especialmente relevante en población pediátrica. ²⁶

Análisis:

En conjunto, este metaanálisis aporta evidencia consistente sobre la eficacia de los GLP-1RA en adolescentes, especialmente en la reducción de peso y en el control glucémico en pacientes con DM2, aunque con limitaciones metodológicas que reducen parcialmente la solidez de sus conclusiones. De acuerdo con la escala SIGN, este estudio se clasifica como nivel de evidencia 1+, al tratarse de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones metodológicas que condicionan parcialmente la confianza en los resultados.

Ryan et al.2021

El estudio de Ryan et al. (2021) corresponde a una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de los agonistas del receptor GLP-1 sobre el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), el perfil cardiometabólico y la seguridad en niños y adolescentes con obesidad. La búsqueda bibliográfica se realizó en Web of Science, PubMed/MEDLINE y Scopus, incluyendo estudios publicados entre enero de 1994 y enero de 2021. ²²

La revisión incluyó un total de 9 ensayos clínicos con 574 participantes (302 en el grupo tratado con GLP-1RA y 272 en el grupo control). La duración de las intervenciones fue variable, predominando estudios de corta duración (5–26 semanas), aunque algunos ensayos alcanzaron hasta 52–56 semanas. ²²

Los resultados mostraron que el tratamiento con GLP-1RA se asoció a una reducción media del peso corporal de –1,50 kg y del IMC de –1,24 kg/m². Asimismo, se observó una mejoría del control glucémico (reducción de HbA1c de –1,05%) en pacientes con resistencia a la insulina, así como una disminución modesta de la presión arterial sistólica (–2,30 mmHg). ²³El análisis de sensibilidad evidenció que la pérdida de peso fue mayor (hasta –4,25 kg) cuando el tratamiento farmacológico se combinó con intervenciones sobre el estilo de vida. ²²

En relación con la seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, destacando un aumento significativo del riesgo de náuseas en el grupo tratado (riesgo relativo 2,11), sin observarse incrementos significativos en otros síntomas como vómitos o diarrea. Se reportó un único caso leve de pancreatitis. ²²

Análisis:

Desde el punto de vista metodológico, el estudio presenta una alta calidad, cumpliendo los criterios de la herramienta AMSTAR-2, con protocolo registrado en PROSPERO, búsqueda sistemática exhaustiva, selección y extracción de datos por duplicado (mediante la plataforma Covidence) y evaluación del riesgo de sesgo mediante herramienta Cochrane. Asimismo, se analizó el sesgo de publicación mediante funnel plot y test de Egger, y se utilizó un modelo de efectos aleatorios para abordar la heterogeneidad entre estudios. En conjunto, el nivel de confianza global se considera alto.

No obstante, el análisis de los estudios primarios revela algunas limitaciones relevantes. Cinco de los nueve ensayos presentaron alto riesgo de sesgo por desgaste debido a tasas elevadas de abandono, y dos estudios mostraron riesgo de sesgo de realización por diseño abierto. Además, la corta duración de la mayoría de los ensayos y el tamaño muestral reducido limitan la solidez de la evidencia y la evaluación de efectos a largo plazo.

En conjunto, la evidencia se clasifica como nivel 1+ según la escala SIGN, al tratarse de un metaanálisis de ensayos clínicos bien realizados, pero con limitaciones derivadas del riesgo de sesgo en algunos estudios incluidos y de la duración limitada del seguimiento. Este metaanálisis aporta evidencia consistente sobre la eficacia moderada de los GLP-1RA en la reducción de peso y mejora del perfil metabólico en población pediátrica.

RESULTADOS

En el presente estudio se llevó a cabo una síntesis cuantitativa de la evidencia mediante la realización de tres metaanálisis complementarios. En primer lugar, se efectuó un metaanálisis global con el objetivo de integrar el conjunto de la evidencia disponible, independientemente de la métrica empleada en los estudios incluidos, utilizando la diferencia estandarizada de medias (DEM o g de Hedges).

En segundo lugar, se realizó un análisis específico centrado en el índice de masa corporal estandarizado (BMI-SDS o Z-score), con el fin de evaluar el efecto del tratamiento mediante una medida ajustada por edad y sexo, especialmente relevante en población pediátrica. Dado que todos los estudios utilizaron la misma escala de medida, este análisis se realizó mediante diferencia de medias ponderadas (DMP).

Por último, se realizó un metaanálisis basado en medidas absolutas de adiposidad. Dado que los estudios incluidos evaluaban poblaciones pediátricas con diferente edad y sexo, los valores absolutos del cambio antropométrico presentaban una limitada interpretación clínica directa entre estudios. Por este motivo, se empleó la diferencia estandarizada de medias (DEM; g de Hedges), permitiendo homogeneizar los tamaños del efecto y sintetizar de forma global la evidencia disponible.

Este enfoque combinado permitió una interpretación más completa de la eficacia de los agonistas del receptor GLP-1, integrando tanto una visión global de la evidencia como análisis específicos según la métrica empleada.

Metaanálisis global de la eficacia de los GLP-1RA

Para evaluar el efecto global de los análogos de GLP-1 sobre las distintas variables antropométricas relacionadas con la obesidad, se realizó un metaanálisis combinando los 8 ensayos clínicos incluidos, con un total de 857 pacientes. Dado que los estudios emplearon diferentes escalas y herramientas de medida antropométrica, se utilizó la diferencia de medias estandarizada (DEM, *g* de Hedges) con el objetivo de homogeneizar los resultados y evaluar la magnitud del efecto en una métrica común.

El análisis global mostró una reducción estadísticamente significativa de los parámetros de adiposidad a favor del grupo tratado con análogos de GLP-1 en comparación con el control, con un tamaño del efecto moderado (DEM = -0,58; IC 95%: -0,72 a -0,44; $p < 0,001$). Pese a que la dirección del efecto es consistente a favor del fármaco en la mayoría de los ensayos, se observó una heterogeneidad alta y significativa ($I^2 = 76\%$; $p < 0,001$). Estos resultados se representan en el forest plot correspondiente (Ilustración 2).

#	Study name	Hedges' g	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
1	Kelly et al., 2020	0,41	0,16	0,66	16,15%
2	Weghuber et al.	0,57	-0,08	1,25	10,23%
3	Barrientos-Pérez	1,15	0,12	2,27	6,26%
4	Weghuber et al.	1,28	0,96	1,60	15,18%
5	Fox et al., 2022	0,55	0,06	1,05	12,56%
6	Zhou et al. 2017	0,80	0,18	1,45	10,60%
7	Arslanian et al.,	0,07	-0,32	0,46	14,17%
8	Tamborlane et al.	0,41	0,07	0,75	14,84%

Ilustración 2: Resultados individuales de los estudios incluidos.

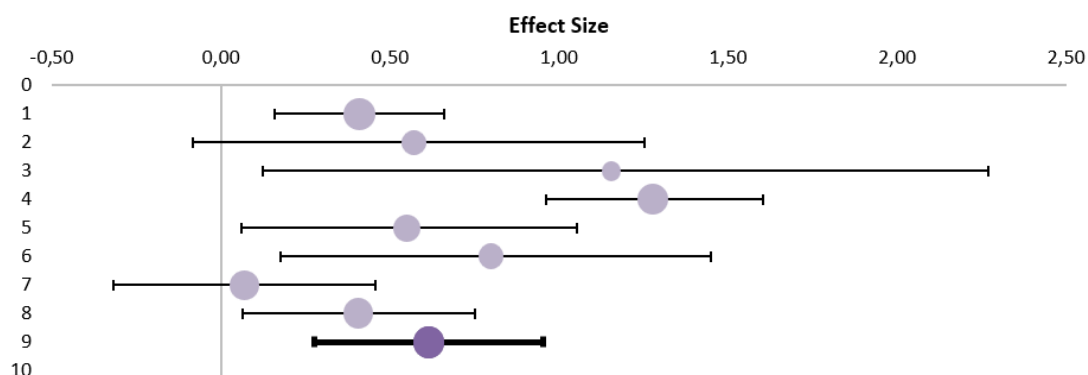


Ilustración 3: Forest plot de la eficacia de los GLP-1RA

Esta elevada heterogeneidad refleja la variabilidad en el tamaño del efecto identificado en cada estudio. Dado que el uso de la DEM ya corrige las discrepancias derivadas de las distintas herramientas de medición, esta variabilidad no se atribuye a las métricas empleadas, sino a la diversidad clínica y metodológica intrínseca de los ensayos. Concretamente, las diferencias en la magnitud del efecto responden a la variabilidad en los principios activos específicos administrados (ej. liraglutida, semaglutida o exenatida), las diferentes posologías, la duración del tratamiento y las características basales de la población pediátrica, que abarca amplios rangos de edad y distintos estadios puberales.

Metaanálisis según BMI-SDS (Z-score)

Con el objetivo de evaluar el efecto de los agonistas del receptor GLP-1 sobre la adiposidad ajustada por edad y sexo, se realizó un metaanálisis específico utilizando como variable el BMI-SDS (Body Mass Index Standard Deviation Score o Z-score). Se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados: Kelly et al. (2020), Weghuber et al. (2020), Weghuber et al. (2022) y Tamborlane et al. (2019). Dado que todos los estudios expresan los resultados mediante la misma escala de medida (BMI-SDS), se utilizó la diferencia de medias ponderada (DMP) mediante un modelo de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird.

El análisis global mostró una disminución estadísticamente significativa del BMI-SDS en los pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 en comparación con el grupo control, con una diferencia de medias ponderada de -0,32 (IC 95%: -0,41 a -0,23; Z = 6,90; p < 0,001). Estos hallazgos sugieren un efecto beneficioso del tratamiento sobre la adiposidad en población pediátrica y adolescente con obesidad.

Tal y como se observa en el forest plot (Ilustración 3), la mayoría de los estudios mostraron una tendencia favorable al tratamiento experimental. El estudio de Weghuber et al. (2022) presentó la mayor magnitud de efecto (DMP = -1,00), mientras que Kelly et al. (2020), Weghuber et al. (2020) y Tamborlane et al. (2019) mostraron reducciones más moderadas del BMI-SDS.

La heterogeneidad entre estudios fue elevada y estadísticamente significativa (Q = 33,61; p < 0,001; I² = 91%), lo que indica una importante variabilidad en los resultados observados. Esta heterogeneidad podría atribuirse a diferencias en las características de la población incluida, la duración de las intervenciones, el tipo de agonista GLP-1 empleado y la magnitud del efecto reportada en cada ensayo. En conjunto, los resultados respaldan la eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 para la reducción del BMI-SDS en niños y adolescentes con obesidad, apoyando su potencial utilidad terapéutica en esta población.

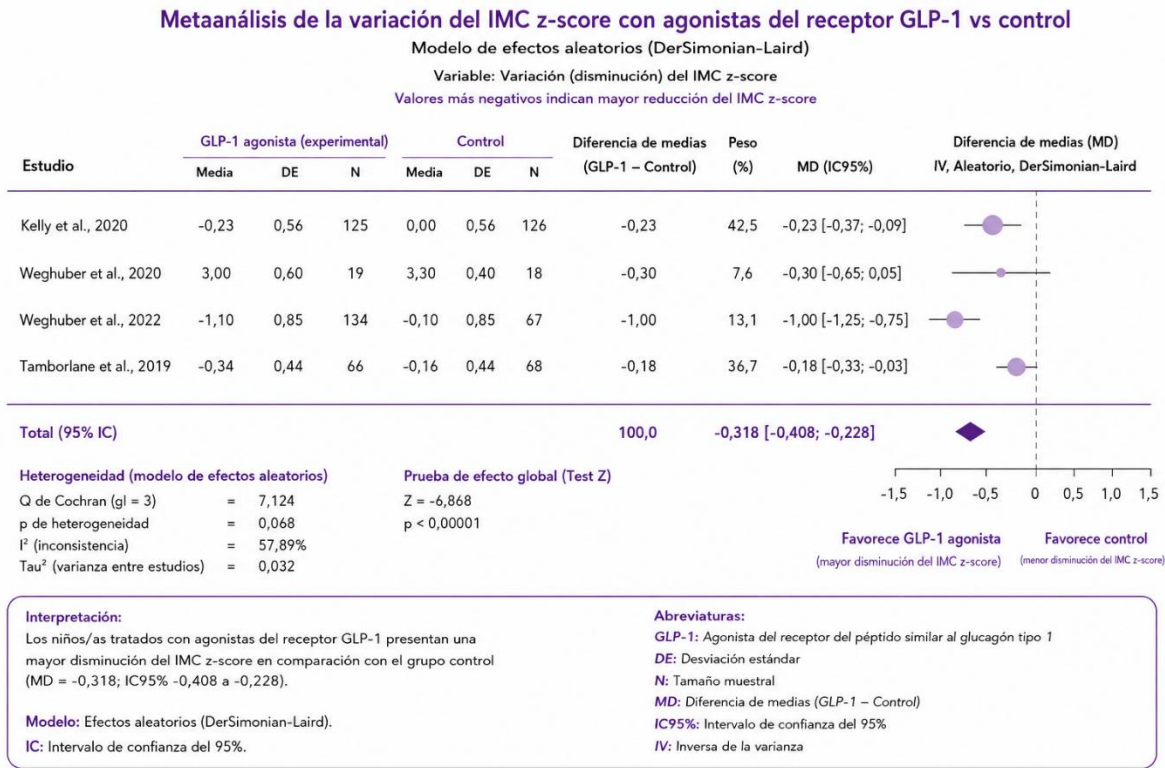


Ilustración 4 Resultados en tabla del Forest plot del efecto de los agonistas del receptor GLP-1 sobre el Z-score del IMC (BMI-SDS)

Metaanálisis de valores absolutos (IMC)

De forma complementaria, con el objetivo de evaluar el efecto global de los agonistas del receptor GLP-1 sobre las medidas de adiposidad expresadas en valores absolutos, se realizó un metaanálisis secundario que incluyó 7 ensayos clínicos con una muestra combinada de 723 pacientes.

Dado que los estudios incluidos reportaban variables antropométricas con distinta magnitud de cambio y variabilidad entre muestras, se utilizó la diferencia estandarizada de medias (DEM), expresada mediante el estadístico g de Hedges, utilizando un modelo de efectos aleatorios. Esta aproximación permitió estandarizar los tamaños del efecto y facilitar la integración global de la evidencia disponible.

#	Study name	Hedges' g	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
1	Kelly et al., 2020	0,44	0,19	0,69	18,30%
2	Weghuber et al., 2	0,45	-0,21	1,12	12,44%
3	Barrientos-Pérez et	1,15	0,12	2,27	7,93%
4	Weghuber et al., 2	1,28	0,96	1,60	17,38%
5	Fox et al., 2022	0,55	0,06	1,05	14,79%
6	Zhou et al.2017	0,80	0,18	1,45	12,76%
7	Arslanian et al., 20	0,07	-0,32	0,46	16,40%

Ilustración 5: Resultados individuales del efecto de los agonistas del receptor GLP-1 sobre el valor absoluto del IMC.

Tal y como se expone en el gráfico de bosque o forest plot (Ilustración 7), el análisis global mostró un efecto favorable del tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 frente al grupo control sobre los parámetros de adiposidad. El tamaño del efecto combinado fue de 0,64 (IC 95%: 0,24–1,05), indicando una reducción moderada y estadísticamente significativa de las medidas antropométricas analizadas. Dado que el intervalo de confianza no incluye el valor nulo y el resultado fue estadísticamente significativo ($Z = 3,93$; $p < 0,001$), los hallazgos respaldan la eficacia de estos tratamientos en población pediátrica y adolescente con obesidad.

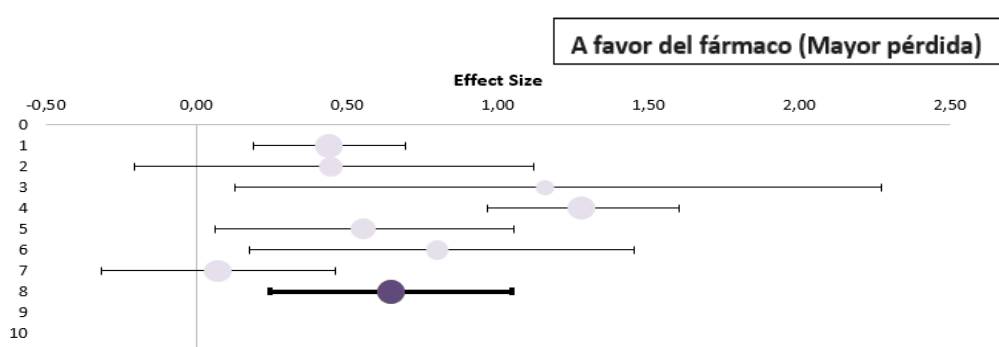


Ilustración 6: Forest plot del efecto global de los análogos de GLP-1 sobre parámetros antropométricos absolutos.

Como era esperable al combinar diferentes variables antropométricas y estudios con características metodológicas diversas, el análisis presentó una heterogeneidad elevada ($Q = 28,14$; $p < 0,001$; $I^2 = 78,68\%$). Esta variabilidad podría atribuirse a diferencias en las métricas utilizadas, los principios activos administrados, la duración de las intervenciones y las características clínicas de la

población incluida. No obstante, la dirección del efecto fue consistente en la mayoría de los estudios, mostrando una tendencia global favorable al tratamiento experimental.

El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de embudo o funnel plot (Ilustración 8). La distribución visual de los estudios mostró cierta dispersión, en concordancia con la heterogeneidad observada, aunque no se identificó una asimetría marcada que sugiriera un sesgo de publicación importante. Asimismo, el análisis trim and fill no detectó estudios potencialmente faltantes, lo que refuerza la estabilidad del efecto combinado observado. Sin embargo, es importante señalar que la capacidad para interpretar el funnel plot de forma concluyente se encuentra limitada por el reducido número de estudios incluidos ($k = 7$).

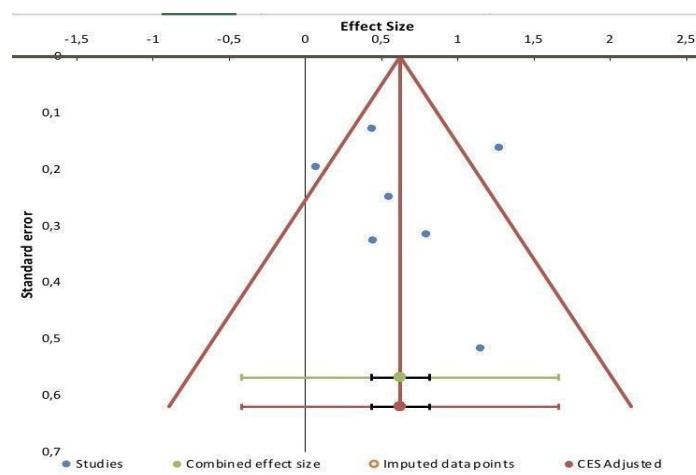


Ilustración 7: Funnel plot para la evaluación del sesgo de publicación en el análisis de los parámetros antropométricos absolutos.

Discusión

El objetivo principal de esta revisión sistemática con metaanálisis fue evaluar la eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RA) en el tratamiento de la obesidad pediátrica. Para ello, se realizó una síntesis cuantitativa de la evidencia disponible, incluyendo un total de 8 ensayos clínicos aleatorizados con 857 pacientes.

El análisis global mostró una reducción significativa de los parámetros de adiposidad a favor del tratamiento con GLP-1RA, con un tamaño del efecto moderado (DEM = -0,58; IC95%: -0,72 a -0,44; $p < 0,001$). Como era esperable al integrar diferentes métricas antropométricas —incluyendo IMC absoluto, BMI-SDS y otras variables relacionadas con adiposidad—, se observó una heterogeneidad elevada ($I^2 = 76\%$; $p < 0,001$). No obstante, la dirección del efecto fue consistente en la mayoría de los estudios incluidos, lo que refuerza la solidez de la evidencia y respalda la eficacia de estos tratamientos en población pediátrica.

Con el objetivo de profundizar en la interpretación de los resultados, se realizaron análisis específicos según la métrica utilizada. El metaanálisis de valores absolutos de adiposidad mostró un efecto moderado y estadísticamente significativo a favor del tratamiento (DEM = 0,64; IC95%: 0,24–1,05), aunque con una heterogeneidad elevada ($I^2 = 78,68\%$). La utilización de diferencia estandarizada de medias (g de Hedges) en este análisis se justificó por las diferencias en la magnitud y dispersión de las variables antropométricas reportadas entre los estudios incluidos.

Por otro lado, el análisis específico basado en BMI-SDS (Z-score) también mostró una reducción significativa a favor del tratamiento experimental (DMP = -0,32; IC95%: -0,41 a -0,23; $p < 0,001$), con una heterogeneidad elevada ($I^2 = 91\%$). En este caso se empleó diferencia de medias ponderada, dado que todos los estudios expresaban los resultados mediante la misma escala de medida.

La consistencia de los resultados observados en ambos análisis refuerza la consistencia de los hallazgos obtenidos. Sin embargo, el análisis basado en BMI-SDS presenta una especial relevancia clínica en población pediátrica. El IMC absoluto puede verse influido por el crecimiento lineal y los cambios fisiológicos propios del desarrollo, lo que potencialmente podría infraestimar o sobrestimar la verdadera evolución de la adiposidad. En este contexto, el BMI-SDS, al estar ajustado por edad y sexo, constituye una medida más precisa y clínicamente útil para valorar la respuesta terapéutica en niños y adolescentes con obesidad. Por tanto, los resultados observados sugieren que la mejoría obtenida no se explica únicamente por el crecimiento fisiológico, sino por un efecto terapéutico real asociado al tratamiento con GLP-1RA.

La elevada heterogeneidad observada en los distintos análisis probablemente refleja la variabilidad inherente a la práctica clínica y a las características metodológicas de los estudios incluidos. Entre los posibles factores explicativos destacan las diferencias en los principios activos utilizados (liraglutida, semaglutida y exenatida), las dosis administradas, la duración de las intervenciones, las variables antropométricas analizadas, las características basales de la población estudiada y las diferencias en la magnitud del beneficio terapéutico observado entre los distintos estudios.

Los resultados obtenidos son consistentes con la literatura previa. Metaanálisis recientes, como los realizados por Shamim et al. y Dai et al., también demostraron reducciones significativas del peso corporal y del IMC en población pediátrica tratada con GLP-1RA. Del mismo modo, Ryan et al. describió un efecto beneficioso, aunque de menor magnitud, posiblemente relacionado con la inclusión de estudios más antiguos y con menor duración del tratamiento.

Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos respaldan el uso de los GLP-1RA como una estrategia terapéutica eficaz en el manejo de la obesidad pediátrica, especialmente en pacientes con obesidad moderada-grave o con comorbilidades asociadas. No obstante, su utilización debe considerarse siempre como complemento de las intervenciones sobre el estilo de vida y dentro de un abordaje multidisciplinar e integral.

En relación con la validez interna, el análisis del sesgo de publicación mediante los gráficos de embudo no evidenció una asimetría marcada. Además, el análisis trim and fill no identificó estudios potencialmente faltantes en el metaanálisis de valores absolutos, lo que aporta cierta robustez a los resultados observados. Sin embargo, la interpretación de estos hallazgos debe realizarse con cautela debido al reducido número de estudios incluidos en algunos subanálisis.

En conjunto, la evidencia disponible apoya de forma consistente que los agonistas del receptor GLP-1 constituyen una opción terapéutica eficaz para la reducción de la adiposidad en población pediátrica y adolescente con obesidad.

Limitaciones

El presente estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados obtenidos.

En primer lugar, el número de ensayos clínicos incluidos en los distintos metaanálisis fue relativamente reducido ($n = 8$ en el análisis global, $n = 7$ en el análisis de valores absolutos y $n = 4$ en el subanálisis de BMI-SDS), lo que puede limitar la potencia estadística y dificulta la realización de análisis de subgrupos complejos. Asimismo, el reducido número de estudios condiciona la interpretación del sesgo de publicación, ya que herramientas como el funnel plot y el análisis trim-and-fill requieren un mayor volumen de estudios para alcanzar una fiabilidad óptima.

En segundo lugar, se observó una heterogeneidad elevada en todos los análisis, probablemente relacionada con diferencias en los principios activos utilizados, la duración de las intervenciones, las características basales de la población pediátrica y las variables antropométricas empleadas. La falta de homogeneidad en las variables antropométricas reportadas obligó a utilizar diferentes aproximaciones estadísticas, incluyendo diferencia estandarizada de medias (g de Hedges) y diferencia de medias ponderada, lo que puede dificultar parcialmente la comparación directa entre estudios.

Por último, la mayoría de los estudios incluidos presentaron periodos de seguimiento relativamente cortos, generalmente inferiores a dos años, lo que dificulta valorar la eficacia sostenida y la seguridad a largo plazo de estos tratamientos. Esta limitación resulta especialmente relevante en una enfermedad crónica como la obesidad, donde el mantenimiento del efecto terapéutico constituye un aspecto fundamental. Además, algunos ensayos presentaron una limitada diversidad poblacional, con predominio de participantes caucásicos, lo que podría limitar parcialmente la generalización de los resultados a otras poblaciones. En conjunto, estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de futuros estudios con mayor duración, mayor tamaño muestral y una mayor homogeneidad metodológica.

Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática con metaanálisis muestran que los agonistas del receptor GLP-1 constituyen una estrategia farmacológica eficaz para la reducción de la adiposidad en población pediátrica con obesidad, evidenciando un tamaño del efecto moderado y estadísticamente significativo en el análisis global.

El análisis específico según las distintas métricas antropométricas permitió confirmar estos hallazgos tanto en los estudios que utilizaron valores absolutos de adiposidad como en aquellos basados en BMI-SDS (Z-score). En este contexto, el BMI-SDS parece constituir una medida especialmente relevante en población pediátrica, al permitir una valoración más precisa del efecto terapéutico al estar ajustado por edad y sexo y minimizar la influencia del crecimiento fisiológico.

A pesar de la elevada heterogeneidad observada entre los estudios, la consistencia en la dirección del efecto refuerza la solidez de los resultados obtenidos. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse considerando las limitaciones metodológicas identificadas, especialmente el reducido número de estudios incluidos, la variabilidad entre poblaciones y la limitada duración del seguimiento.

En conjunto, la evidencia disponible respalda el uso de los GLP-1RA como parte de un abordaje terapéutico integral de la obesidad pediátrica, siempre en combinación con intervenciones sobre el estilo de vida. Sin embargo, son necesarios futuros ensayos clínicos con mayor tamaño muestral, seguimiento prolongado y una mayor homogeneidad en las variables antropométricas reportadas para confirmar estos resultados y evaluar su impacto a largo plazo.

Evidencia	Nivel de evidencia
El metaanálisis global muestra que los agonistas del receptor GLP-1 reducen significativamente los parámetros de adiposidad en población pediátrica con obesidad, con un tamaño del efecto moderado (DEM = -0,58; IC 95%: -0,72 a -0,44; p < 0,001), aunque con elevada heterogeneidad entre estudios	1+

Tabla 7: Evidencia (metaanálisis global)

Evidencia	Nivel de evidencia
El análisis de los valores absolutos del IMC muestra una reducción significativa a favor del tratamiento con GLP-1RA (DM= 0,64; IC 95%: 0,24 a 1,05; p < 0,001), si bien presenta una elevada heterogeneidad, lo que limita la precisión de la estimación del efecto.	1+

Tabla 8: Evidencia (IMC absoluto)

Evidencia	Nivel de evidencia
El metaanálisis del BMI-SDS mostró una reducción significativa del índice de masa corporal ajustado por edad y sexo a favor del tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 (DMP = -0,32; IC95%: -0,41 a -0,23; p < 0,001), constituyendo una medida especialmente relevante para evaluar el efecto terapéutico en población pediátrica.	1+

Tabla 9: Evidencia (BMI-SDS/Z-score)

Recomendación	Grado de recomendación
Se recomienda considerar el uso de agonistas del receptor GLP-1 como parte del tratamiento de la obesidad pediátrica, especialmente en casos seleccionados y siempre en combinación con intervenciones sobre el estilo de vida. Se sugiere priorizar el uso de métricas ajustadas como el BMI-SDS para evaluar la respuesta al tratamiento.	B

Tabla 10: Grado de Recomendación

ANEXOS

Anexo 1: Dominios de la Herramienta RoB 2.0 para Ensayos Clínicos Aleatorizados

La herramienta RoB 2.0 (Risk of Bias 2) de Cochrane evalúa la validez interna de los ensayos clínicos. Según el resultado final, clasifica cada estudio en tres categorías generales: bajo riesgo de sesgo, riesgo moderado (o algunas preocupaciones) y alto riesgo de sesgo. La evaluación detallada se realiza a través de los cinco dominios que se describen a continuación.

Dominio (RoB 2.0)	Descripción y Aspectos Evaluados
Dominio 1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Evalúa si la asignación de los participantes a los distintos grupos del estudio (intervención y control) se realizó siguiendo un procedimiento verdaderamente aleatorio. Analiza la calidad del método utilizado para generar la secuencia de aleatorización, así como la adecuación del ocultamiento de la asignación. Un proceso adecuado evita influencias en la asignación y asegura la comparabilidad inicial entre los grupos.
Dominio 2: Sesgo debido a desviaciones de la intervención asignada	Evalúa si el cegamiento, la adherencia al tratamiento y la ausencia de desviaciones significativas del protocolo evitaron que factores distintos de la intervención influyeran en los resultados. Una correcta implementación de la intervención, sin desviaciones significativas del protocolo, minimiza el riesgo de que los efectos observados se atribuyan a factores ajenos a la intervención estudiada.
Dominio 3: Sesgo debido a datos incompletos del resultado	Evalúa la existencia de pérdidas de seguimiento o datos faltantes, su proporción y distribución entre los grupos, así como el uso de estrategias adecuadas para su manejo (como el análisis por intención de tratar), ya que los abandonos pueden afectar a la validez de las estimaciones de los resultados.
Dominio 4: Sesgo en la medición del resultado	Evalúa si los resultados fueron medidos de manera objetiva, consistente y libre de influencias externas. Incluye la evaluación del cegamiento del personal encargado de medir los resultados, la fiabilidad de los instrumentos de medición y la uniformidad del proceso entre los grupos comparados. Un riesgo mayor existe cuando el evaluador conoce la intervención o los métodos no están estandarizados.
Dominio 5: Sesgo en la selección del resultado reportado	Analiza si todos los desenlaces planificados en el protocolo previo del estudio fueron realmente medidos y publicados. Investiga la presencia de informes selectivos, como la omisión de resultados no favorables o la presentación prioritaria de hallazgos estadísticamente significativos. Una divulgación incompleta o selectiva ofrece una visión sesgada y compromete la transparencia del estudio.

Anexo 1: Dominios de la Herramienta RoB 2.0 para Ensayos Clínicos Aleatorizados.

Anexo 2: Dominios de la Herramienta AMSTAR

Dominio Evaluado	Descripción y Justificación Metodológica
1. Pregunta PICO	Proporciona un marco estructurado que define los componentes esenciales de la investigación: Población (sujetos), Intervención (fármaco o tratamiento), Comparación (placebo o alternativa) y Resultados (como peso o glucosa).
2. Registro del protocolo	Asegura la transparencia al establecer los métodos de búsqueda y análisis antes de iniciar el estudio (generalmente en bases como PROSPERO), evitando sesgos de selección o cambios en el plan original.
3. Diseños de estudio	Aporta la justificación técnica de por qué se eligieron ciertos tipos de estudio (como los ensayos controlados aleatorios) para garantizar que la evidencia sea del mayor nivel de rigor posible.
4. Búsqueda exhaustiva	Garantiza la identificación de la evidencia disponible mediante el uso de múltiples bases de datos (mínimo 3-5), registros de ensayos, literatura gris y revisión de listas de referencias.
5. Selección por duplicado	Minimiza el error humano y el sesgo de selección al requerir que al menos dos investigadores realicen de forma independiente el cribado de los títulos y resúmenes.
6. Extracción por duplicado	Asegura la exactitud de los datos recolectados mediante la verificación independiente por parte de dos investigadores, evitando errores en las cifras o interpretaciones.
7. Estudios excluidos	Aporta rigor al documentar qué artículos llegaron a la fase de lectura a texto completo, pero fueron rechazados, detallando las razones específicas (ej. población adulta o diseño inadecuado).
8. Descripción de los estudios	Proporciona una visión clara del contexto de la evidencia detallando dosis, duración del tratamiento, edad de los participantes y sus características basales.
9. Riesgo de sesgo (RoB)	Evalúa la calidad metodológica individual de cada ensayo incluido utilizando herramientas estándar (como Cochrane) para detectar posibles fallos en el diseño original.
10. Financiación primaria	Identifica posibles conflictos de interés al registrar quién financió cada ensayo clínico original, permitiendo evaluar si los intereses comerciales influyeron en los resultados.
11. Métodos estadísticos	Garantiza que el metaanálisis se ha realizado con técnicas matemáticas correctas (modelos de efectos aleatorios para manejar la variabilidad o metaanálisis de red).

12. Impacto del RoB	Utiliza análisis de sensibilidad (como el método <i>leave-one-out</i>) para comprobar si la inclusión de estudios con baja calidad altera significativamente la conclusión global.
13. Interpretación del RoB	Asegura que las conclusiones se discutan en función de la certeza de la evidencia, utilizando a menudo el sistema GRADE para calificar la fiabilidad.
14. Heterogeneidad	Investiga las causas de las diferencias entre los resultados mediante análisis de subgrupos o metarregresiones, buscando entender por qué el tratamiento funciona mejor en unos casos.
15. Sesgo de publicación	Detecta si se han omitido estudios con resultados negativos o no significativos mediante herramientas gráficas (<i>funnel plots</i>) o pruebas estadísticas (Egger o Doi).
16. Conflictos de interés	Aporta transparencia sobre los posibles sesgos de los propios autores de la revisión, declarando sus fuentes de financiación y vínculos profesionales.

Anexo 2: Dominios de la Herramienta AMSTAR.

Anexo 3: Estudios incluidos

Referencia	Tipo de Trabajo	Estado	Justificación de Inclusión
Shamim et al. (2024) ²¹	Metaanálisis	INCLUIDO	Fuente principal de síntesis sobre GLP-1 en adolescentes.
Ryan et al. (2021) ²²	Metaanálisis	INCLUIDO	Evaluación de seguridad y eficacia en población pediátrica.
Dai et al. (2024) ²⁶	Metaanálisis	INCLUIDO	Análisis basado en ensayos aleatorios para obesidad y T2DM.
Fox et al. (2025) ²⁷	Ensayo Clínico	INCLUIDO	Estudio SCALE Kids; no está en ningún metaanálisis.
Bensignor et al. (2024) ²⁸	Ensayo Clínico	INCLUIDO	Evaluación de hormonas y conducta; no está en ningún metaanálisis.

Anexo 3: Estudios incluidos.

Anexo 4: Tabla de Evaluación de Riesgo de Sesgo (Herramienta RoB 2) y Grado de Evidencia

Referencia del Estudio	Dominio 1: Proceso de aleatorización	Dominio 2: Desviaciones de la intervención	Dominio 3: Datos incompletos del resultado	Dominio 4: Medición del resultado	Dominio 5: Selección del resultado reportado	Juicio Global de Riesgo de Sesgo	Grado de Evidencia (SIGN)
Bensignor (2024) ²⁸	 Bajo	 Bajo	 Moderado	 Bajo	 Bajo	 Moderado	1+
Fox (2025) ²⁷	 Bajo	 Bajo	 Bajo	 Bajo	 Bajo	 Bajo	1++

Anexo 4: Tabla de evaluación de riesgos de Sesgo(RoB) y grado de evidencia

Anexo 5: Valoración de Calidad Metodológica (AMSTAR-2)

Ítem AMSTAR-2	Shamim 2024	Ryan 2021	Dai 2024
1. Pregunta PICO	Sí	Sí	Sí
2. Registro de Protocolo	Sí (PROSPERO)	Sí (PROSPERO)	Sí (PROSPERO)
3. Justificación de diseños	Sí (RCTs)	Sí (RCTs)	Sí (RCTs)
4. Búsqueda exhaustiva	Sí (5 bases)	Sí (3 bases)	Sí (4 bases)
5. Selección por duplicado	Sí	Sí	Sí
6. Extracción por duplicado	Sí	Sí	Sí
7. Lista de estudios excluidos	Sí (con motivos)	Sí (con motivos)	Sí (con motivos)
8. Descripción de estudios	Sí (Detallada)	Sí (Detallada)	Sí (Detallada)
9. Evaluación de Sesgos (RoB)	Sí (RoB 2)	Sí (Cochrane)	Sí (Cochrane)
10. Financiación est. primarios	Sí (en tabla 1)	Sí (recolectada)	No especificado

11. Métodos estadísticos	Sí (NMA & Pairwise)	Sí	Sí
12. Impacto de RoB en resultados	Sí (Análisis de sens.)	Sí (Análisis de sens.)	No especificado
13. Interpretación según RoB	Sí	Sí	Sí
14. Explicación heterogeneidad	Sí	Sí	Sí
15. Sesgo de publicación	Sí	Sí (Funnel/Egger)	No especificado
16. Conflictos de interés	Sí (Declarados)	Sí (Declarados)	Sí (Declarados)

Anexo 5: Valoración calidad metodológica (AMSTAR-2).

6: Tabla de síntesis de estudios incluidos.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE EVIDENCIA
Fox et al., 2025²⁷	Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de liraglutida en obesidad pediátrica. Diseño: ECA fase 3a, multicéntrico, doble ciego	82 niños (6–12 años) con obesidad	Liraglutida 3.0 mg + estilo de vida	Placebo + estilo de vida	↓ IMC –5,8% vs +1,6% (Δ –7,4%; $p<0,001$)	Tratamiento eficaz en reducción de IMC	Bajo riesgo (ROB 2 en todos los dominios)	1++
Bensignor et al., 2024²⁸	Objetivo: Evaluar predictores hormonales de respuesta a GLP-1RA Diseño: ECA doble ciego (análisis secundario)	66 adolescentes con obesidad grave	Exenatida semanal + estilo de vida	Placebo + estilo de vida	↓ mantenimiento de peso asociado a leptina ($p=0,007$)	Identifica predictores de respuesta, no eficacia directa	Algunas preocupaciones (datos incompletos, análisis exploratorio)	1+
Shamim et al., 2024²¹	Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de GLP-1RA Diseño: Revisión sistemática + NMA	883 adolescentes con obesidad $\pm$ DM2	GLP-1RA (varios)	Placebo / comparaciones indirectas	↓ peso –4,21 kg; ↓ IMC –2,11; semaglutida más eficaz	Evidencia sólida de eficacia global	Alta calidad (AMSTAR-2; limitaciones en seguridad y comparaciones indirectas)	1++
Ryan et al., 2021²²	Objetivo: Evaluar peso, IMC y perfil cardiometabólico Diseño: Revisión sistemática + metaanálisis	574 niños/adolescentes con obesidad	GLP-1RA	Placebo	↓ peso –1,50 kg; ↓ IMC –1,24; mejoría HbA1c	Eficacia moderada, mayor efecto con estilo de vida	Alta calidad (AMSTAR-2; limitaciones en estudios primarios y duración)	1+
Dai et al., 2024²⁶	Objetivo: Evaluar control glucémico y peso Diseño: Revisión sistemática + metaanálisis	1.262 adolescentes $\pm$ DM2	GLP-1RA	Placebo	↓ HbA1c –0,34%; ↓ peso –4,28 kg; ↓ IMC –1,63	Eficaz especialmente en DM2	Calidad moderada (AMSTAR-2; heterogeneidad y sesgo no completamente evaluado)	1+

Anexo 6: Síntesis de estudios.

Anexo7: PRISMA 2020 Checklist

Sección/tema	#	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación #
Título			
Título	1	Identifique la publicación como revisión sistemática.	pág. 1
Resumen			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020	Págs. 4-5
Introducción			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente	Págs.9-10
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	Pág.10
Métodos			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	Págs.10-11
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	Págs. 11-12
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	Pág.12
Proceso de selección de estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	págs. 14-15
Proceso de extracción de datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	pág.13- 14
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	págs. 13
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.	págs. 13–14
Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si	págs. 11-12, 15–17

		trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	pág. 13
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.5).	págs. 14–15
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	pág. 13
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	págs. 21–25
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informá ticos utilizados.	pág. 13
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, meta regresión).	pág. 13 y discusión pág. 24
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	pág. 14 (trim-and-fill)
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	pág. 14 y funnel plot pág. 25
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	págs. 11-12, 15–17
Resultados			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	págs. 14–15
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	pág. 15
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	págs. 17–21 y anexos
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	págs. 15–17
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	págs. 21–25
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	págs. 21–25
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el	págs. 21–25

		estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	pág. 14, 23–27
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	pág. 14 y funnel plot pág. 25
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	pág. 25
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	págs. 15–17
Discusión			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	págs. 24–26
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	pág. 25
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	pág. 25
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	pág. 25-26
Otra información			

Anexo 7: Checklist PRISMA 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Pediatría. Obesidad infantil [Internet]. Madrid: AEP; [citado 28 Abr 2026]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/43_obesidad.pdf
2. Lister NB, Baur LA, Felix JF, Hill AJ, Marcus C, Reinehr T, et al. Child and adolescent obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):24. doi:10.1038/s41572-023-00435-4
3. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757
4. GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025;405(10481):785-812. doi:10.1016/S0140-6736(25)00397-
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-1050. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2
6. Zhang X, Liu J, Ni Y, Yi C, Fang Y, Ning Q, et al. Global prevalence of overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2024;178(8):800-813. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.1576
7. Estrada E, Eneli I, Hampl S, Mietus-Snyder M, Mirza N, Rhodes E, et al. Comorbidities of childhood obesity. *Child Obes*. 2014;10(4):304-317
8. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640
9. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Obesidad infantil [Internet]. [citado 28 Abr 2026]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=786>
10. Bertomeu-Gonzalez V, Sanchez-Ferrer F, Quesada JA, Nso-Roca AP, Lopez-Pineda A, Ruiz-Nodar JM. Prevalence of childhood obesity in Spain and its relation with socioeconomic status and health behaviors. *Med Clin (Barc)*. 2024;163(3):121-127. doi:10.1016/j.medcli.2024.02.016
11. Cabañas-Alite L, Alonso-Asensi M, Rocher-Vicedo E, Garcia-Garcia L, Garcia-Barajas R, Martin-Moreno JM. Impact of social and economic determinants on the prevalence of childhood overweight and obesity. *Nutrients*. 2025;17(12):2006. doi:10.3390/nu17122006
12. Gutiérrez-González E, García-Solano M, Pastor-Barriuso R, Fernández de Larrea-Baz N, Rollán-Gordo A, Peñalver-Argüeso B, et al. Socioeconomic and geographical disparities in childhood obesity in Spain. *Pediatr Obes*. 2024;19(1):e13085. doi:10.1111/ijpo.13085
13. Homs C, Berrueto P, Arcarons A, Wärnberg J, Osés M, González-Gross M, et al. Socioeconomic indicators and pediatric obesity in Spain: PASOS study. *Nutrients*. 2023;15(9):2103. doi:10.3390/nu15092103
14. Goran MI, Descarpentrie A, Adise S. Factors that shape dietary intake in children. *Pediatr Obes*. 2025;20(4):e70004. doi:10.1111/ijpo.70004
15. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(4):387-407. doi:10.1007/s11154-013-9261-9
16. Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107(2):248-256. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010
17. Liu QK. Mechanisms of action of GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1431292. doi:10.3389/fendo.2024.1431292

18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. Diagnosis and management of NAFLD. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-1609
19. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. AIEPI: obesidad [Internet]. Madrid: AEPap; [citado 28 Abr 2026]. Disponible en: <https://www.aepap.org/sites/default/files/aiepi-obesidad.pdf>
20. García Mérida MJ, Castell Miñana M. Obesidad infantil: la otra pandemia. En: AEPap. Congreso de Actualización en Pediatría 2023. Madrid: Lúa Ediciones; 2023. p. 127-139
21. Shamim MA, Patil AN, Amin U, Roy T, Tiwari K, Husain N, et al. GLP-1 receptor agonists in adolescents: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(10):4302-4317. doi:10.1111/dom.15777
22. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. GLP-1 receptor agonists in pediatric obesity: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2021;236:137-147.e13. doi:10.1016/j.jpeds.2021.05.009
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019
26. Dai M, Dai S, Gu L, Xiang Z, Xu X, Lu S, et al. GLP-1 receptor agonists in adolescents: meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16(3):323-333. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-1-5
27. Fox CK, Barrientos-Pérez M, Bomberg EM, Dcruz J, Gies I, Harder-Lauridsen NM, et al. Liraglutide in children with obesity. *N Engl J Med*. 2025;392(6):555-565. doi:10.1056/NEJMoa240737
28. Bensignor MO, Kelly AS, Kunin-Batson A, Fox CK, Freese R, Clark J, et al. Appetite hormones and GLP-1RA therapy in adolescents. *Pediatr Obes*. 2024;19(5):e13105. doi:10.1111/ijpo.13105
29. Mastrandrea LD, Witten T, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenbergs D, et al. Liraglutide effects in young children with obesity: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(10):1603-11.
30. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2245-57.
31. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-28.
32. Fox CK, Kaizer AM, Rudser KD, Nathan BM, Kelly AS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body mass index in adolescents with severe obesity: a pilot study. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(4):893-901.
33. Salehi M, Aulinger B, D'Alessio DA. Targeting β -cell mass in obesity and type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2017;49(1):1-8.
34. Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Petri KCC, et al. Liraglutide in an adolescent population with obesity: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):78-86.
35. Bensignor MO, Fox CK, Kelly AS, Ryder JR, Rudser KD, Gross AC, et al. Predictors of response to GLP-1 receptor agonists in adolescents with obesity: post hoc analysis. *Pediatr Obes*. 2021;16(12):e12831.
36. Bensignor MO, Kunin-Batson A, Kelly AS, Ryder JR, Gross AC, Fox CK, et al. Behavioral predictors of weight loss maintenance with GLP-1 receptor agonists in adolescents. *Pediatr Obes*. 2023;18(7):e13001
37. Stenlid R, Elimam A, Sundbom M, Marcus C. Inflammatory biomarkers and obesity treatment response in adolescents receiving GLP-1 receptor agonists. *Pediatr Obes*. 2023;18(9):e13032.

