

REVISIÓN INTEGRATIVA

Pérdida de masa muscular con agonistas del receptor GLP-1: Sarcopenia inducida por farmacoterapia y estrategias de mitigación

Albert Rafael Barrail Hellman¹, Diego Javier Álvarez Marecos², Andrea Dionisia Franco¹, Ninive Urunaga Romero³, Patricia Lais Frighetto Nodari², Ana Isabel Martínez Marmorì², Lida Romina Miranda²

Recibido: 31 mar 2026

Aceptado: 9 may 2026

Publicado: 14 may 2026

1. Facultad de Ciencias de la Salud (FACISA), Universidad Nacional del Este, Minga Guazú, Paraguay.
2. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay.
3. Hospital Distrital de Hernandarias, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay.

Correspondencia:

Dra. Patricia Lais Frighetto
frighettolais@gmail.com

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses comerciales.

Cómo citar este artículo:

Barrail Hellman, A. R., Álvarez Marecos, D. J., Franco, A. D., Urunaga Romero, N., Frighetto Nodari, P. L., Martínez Marmorì, A. I., & Miranda, L. R. (2026). Pérdida de masa muscular con agonistas del receptor GLP-1: Sarcopenia inducida por farmacoterapia y estrategias de mitigación. *Scripta Scientia*. 1: e019

RESUMEN

Introducción: Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) y los agonistas duales GLP-1/GIP representan un avance terapéutico sin precedentes en el manejo de la obesidad y la diabetes tipo 2. Un riesgo emergente y clínicamente relevante es la pérdida de masa libre de grasa (MLG) asociada a la reducción de peso: con semaglutida, aproximadamente el 45 % del peso perdido corresponde a MLG, frente al 25 % observado con tirzepatida, lo que indica diferencias mecánicas con implicaciones clínicas directas.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión integrativa sistematizada conforme a las directrices PRISMA 2020 con búsquedas en PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y Web of Science para el período enero de 2020–marzo de 2026. Se incluyeron 20 estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios observacionales, representando a más de 72 000 participantes.

Resultados: La pérdida de MLG con GLP-1 RA osciló entre el 15 % y el 60 % del peso total perdido, con alta heterogeneidad entre estudios. El entrenamiento de resistencia progresivo (≥ 2 sesiones/semana) combinado con una ingesta proteica adecuada (1,2–1,6 g/kg/día) constituye la estrategia con mayor respaldo empírico para atenuar la pérdida de MLG. Los adultos mayores (≥ 60 años), los pacientes con enfermedad renal crónica y los pacientes posbariátricos presentan mayor vulnerabilidad ante este fenómeno.

Conclusiones: La pérdida de masa muscular asociada a los análogos de GLP-1 es un fenómeno real, variable y clínicamente relevante, especialmente en poblaciones vulnerables. El estándar de cuidado debe integrar entrenamiento de resistencia progresivo, suplementación proteica y monitoreo sistemático de la composición corporal.

DOI:

<https://doi.org/10.66201/ss.v1.23>

Licencia Creative Commons Atribución 4.0

Palabras clave: sarcopenia, agonistas del receptor GLP-1, semaglutida, tirzepatida, masa libre de grasa, entrenamiento de resistencia, obesidad sarcopénica, composición corporal.

INTRODUCCIÓN

La obesidad afecta a más de 1 000 millones de personas en el mundo y constituye uno de los principales determinantes de morbilidad cardiovascular, metabólica y renal (1). En paralelo, la sarcopenia —definida como la pérdida progresiva de masa, fuerza y función muscular— afecta entre el 5 % y el 50 % de los adultos mayores según los criterios diagnósticos aplicados (2). La coexistencia de ambas condiciones, denominada obesidad sarcopénica, configura un fenotipo de elevado riesgo cardiometabólico y funcional que incrementa la morbimortalidad de forma sinérgica (3).

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) han transformado el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2 durante la última década. La semaglutida subcutánea semanal logra reducciones ponderales del 15 %–17 % del peso corporal a las 68 semanas, mientras que la tirzepatida —agonista dual GLP-1/GIP— alcanza pérdidas del 20 %–22 % en el mismo período (4). Esta magnitud se aproxima a la obtenida con la cirugía bariátrica, abriendo oportunidades terapéuticas antes inimaginables en el campo de la farmacología de la obesidad. Sin embargo, a mayor reducción ponderal, mayor es la proporción de masa libre de grasa perdida, lo que puede comprometer la integridad muscular en pacientes susceptibles (5).

La evidencia más reciente sitúa este fenómeno como un punto ciego crítico de seguridad. Ryan (6) señala que, con semaglutida, aproximadamente el 45 % del peso perdido corresponde a MLG, frente al 25 % observado con tirzepatida. Esta diferencia cuantitativa no es trivial: en un adulto mayor con reserva muscular reducida, la pérdida acelerada de MLG puede precipitar sarcopenia franca, incrementar el riesgo de caídas y deteriorar la función física de forma independiente a los beneficios cardiometabólicos obtenidos (7). Los mecanismos fisiopatológicos involucrados incluyen la vía mitocondrial, el eje mTORC1 y la activación del sistema ubiquitina-proteasoma sobre el músculo esquelético, todos ellos identificados como dianas centrales en modelos animales e in vitro (8).

La presente revisión integrativa tiene cuatro objetivos específicos: 1) cuantificar la pérdida de masa muscular por agente GLP-1 RA y por período de tratamiento; 2) evaluar la eficacia de las intervenciones de mitigación disponibles —entrenamiento de resistencia progresivo, suplementación proteica y cotratamiento farmacológico—; 3) caracterizar la variabilidad del perfil de riesgo en poblaciones vulnerables, incluyendo adultos mayores, pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y pacientes posbariátricos; y 4) identificar las brechas de conocimiento que deben orientar la agenda de investigación futura.

MÉTODOS

Diseño y protocolo del estudio

Se realizó una revisión integrativa de la literatura científica siguiendo las directrices PRISMA 2020 (9,10). Este diseño fue seleccionado por su idoneidad para sintetizar literatura heterogénea en métodos y perspectivas teóricas sobre un mismo problema clínico. El protocolo fue definido a priori por el equipo investigador antes de iniciar las búsquedas bibliográficas. Los desenlaces primarios de interés fueron: a) la magnitud de la pérdida de masa libre de grasa o masa muscular durante la farmacoterapia con GLP-1 RA; b) la eficacia de intervenciones de mitigación sobre la composición corporal; y c) el perfil diferencial de riesgo en poblaciones vulnerables.

Estrategia de búsqueda

Se consultaron las bases de datos primarias PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y Web of Science para el período comprendido entre enero de 2020 y marzo de 2026. Se emplearon cuatro ecuaciones booleanas con términos MeSH y DeCS combinando los descriptores «glucagon-like peptide-1 receptor agonist», «semaglutide», «tirzepatide», «liraglutide», «muscle mass loss», «sarcopenia», «body composition», «resistance exercise», «protein supplementation», «chronic kidney disease» y «bariatric surgery». No se aplicaron restricciones de idioma. La plataforma Scite.ai fue utilizada como herramienta complementaria de validación.

ción bibliométrica para verificar la integridad y la clasificación contextual de las citas. La búsqueda fue ejecutada por dos revisores independientes.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios: a) participantes adultos (≥ 18 años) con obesidad, diabetes tipo 2 o condiciones asociadas; b) intervención con cualquier GLP-1 RA aprobado —exenatida, liraglutida, semaglutida o dulaglutida— o con el agonista dual GLP-1/GIP —tirzepatida—; c) reporte de desenlaces de composición corporal medidos mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), resonancia magnética (RM) o impedanciometría bioeléctrica (BIA); y d) publicados entre enero de 2020 y marzo de 2026. Se excluyeron estudios con diseño exclusivamente en modelos animales cuando existía evidencia humana equivalente, reportes de caso sin desenlaces cuantitativos de composición corporal, y estudios con menos de 12 semanas de seguimiento.

Proceso de selección y extracción de datos

Dos revisores independientes realizaron el cribado de títulos y resúmenes, seguido de la evaluación de textos completos y la extracción de datos mediante un formulario estandarizado. Las discrepancias fueron resueltas por consenso con un tercer revisor. Las variables extraídas incluyeron: datos bibliográficos, tipo de GLP-1 RA, dosis y duración del tratamiento, características de los participantes, método de medición de la composición corporal, magnitud de la pérdida de MLG expresada en términos absolutos y relativos al peso total perdido, intervenciones concomitantes y desenlaces funcionales disponibles.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad de los ensayos clínicos aleatorizados fue evaluada mediante la herramienta RoB 2 (11), que analiza cinco dominios de sesgo: proceso de aleatorización, desviaciones de la intervención asignada, datos faltantes, medición de desenlaces y selección del resultado reportado. Los estudios observacionales fueron evaluados con ROBINS-I (12), y las revisiones sistemáticas y metaanálisis con AMSTAR-2. La certeza de la evidencia fue clasificada según el sistema GRADE en cuatro niveles: alta, moderada, baja y muy baja (13).

Síntesis de la evidencia

Dada la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos —en términos de agente farmacológico, dosis, duración del seguimiento, características de la población y método de medición de la composición corporal—, se realizó una síntesis narrativa estructurada en lugar de un metaanálisis cuantitativo formal. Los resultados se organizaron en tres ejes temáticos: magnitud de la pérdida de MLG por agente farmacológico, estrategias de mitigación con evidencia, y perfiles de riesgo en poblaciones vulnerables.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda sistemática en las bases de datos primarias identificó 437 registros. Tras la eliminación de 120 duplicados, se cribaron 317 registros únicos por título y resumen, de los cuales 250 fueron excluidos por no cumplir los criterios de elegibilidad. Se recuperaron 67 textos completos para evaluación, de los que 47 fueron excluidos por las siguientes razones: diseño exclusivamente en animales ($n = 12$), ausencia de medición cuantitativa de composición corporal ($n = 14$), seguimiento inferior a 12 semanas ($n = 9$), población pediátrica o adolescente ($n = 7$) y ausencia de datos clínicos primarios sobre el tema ($n = 5$). En total, 20 estudios fueron incluidos en la síntesis cualitativa, representando a más de 72 000 participantes con cobertura multinacional (Figura 1).

Características de los estudios incluidos

La distribución por diseño fue la siguiente: revisiones sistemáticas y narrativas ($n = 13$; 52 %), ensayos clínicos aleatorizados y sus subestudios ($n = 5$; 20 %), metaanálisis ($n = 4$; 16 %), estudios observacionales prospectivos ($n = 2$; 8 %) y series de casos con monitoreo cuantitativo de composición corporal ($n = 1$; 4 %). La distribución geográfica incluyó estudios multinacionales (14 estudios), europeos (6 estudios), norteamericanos (4 estudios) y asiáticos u oceánicos (1 estudio). Los métodos de medición de la composición corporal empleados fueron la DXA en 18 estudios (72,0 %), la BIA en 5 estudios (20,0 %) y la RM en 2 estudios (8,0 %); varios estudios emplearon más de un método de forma complementaria.

La Tabla 1 sintetiza la evidencia cuantitativa disponible sobre la pérdida de MLG con cada agente GLP-1 RA, incluyendo las características metodológicas de los estudios que la reportan y la certeza de la evidencia según GRADE.

Bases fisiopatológicas de la pérdida de masa muscular con GLP-1 RA

La comprensión de los mecanismos subyacentes a la pérdida de MLG durante la farmacoterapia con GLP-1 RA es esencial para interpretar los datos clínicos con rigor. Old et al. (8), en una revisión sistemática de modelos animales e in vitro, identificaron que los GLP-1 RA ejercen efectos directos sobre la función mitocondrial del músculo esquelético, incluyendo incrementos en el área mitocondrial, el número de mitocondrias y la morfología, aunque con efectos inconsistentes sobre la respiración mitocondrial y la expresión de PGC-1 α . Este hallazgo sugiere que los GLP-1 RA pueden modular positivamente la calidad mitocondrial muscular, aunque los datos en seres humanos son inexistentes hasta la fecha.

A nivel molecular, la activación del receptor GLP-1 en el músculo esquelético promueve la captación de glucosa a través de vías dependientes del AMPc y estimula la síntesis proteica vía mTORC1. Sin embargo, evidencia reciente señala que la vía mTORC1 puede estar paradójicamente inhibida durante la farmacoterapia con GLP-1 RA, aunque la relevancia clínica de este hallazgo permanece por establecer (14). Adicionalmente, la restricción calórica que acompaña a la reducción del apetito inducida por estos fármacos activa el sistema ubiquitina-proteasoma a través de las ligasas E3 Atrogin-1 y MuRF-1, incrementando la proteólisis muscular (15).

Magnitud de la pérdida de masa muscular por agente farmacológico

Dubin et al. (5) analizaron 28 ensayos clínicos y calcularon que el porcentaje de peso perdido como MLG (%FFML) con los GLP-1 RA se situó entre el 20 % y el 40 %, siendo la mayoría de los estudios superiores al 25 %. Con semaglutida específicamente, Ryan (6) reporta que aproximadamente el 45 % del peso perdido corresponde a MLG, situándola en el extremo superior del espectro. Con liraglutida, Grannell et al. (16) mostraron que la pérdida de masa libre de grasa no difirió significativamente de la observada con restricción calórica sin farmacoterapia, con un %FFML de aproximadamente el 24 %, lo que indica que el efecto de liraglutida sobre la MLG es atribuible fundamentalmente a la pérdida de peso en sí misma y no a un efecto farmacológico directo.

Con tirzepatida —agonista dual GLP-1/GIP—, el perfil de composición corporal es más favorable. Ryan (6) reporta que solo el 25 % del peso perdido corresponde a MLG, una proporción sustancialmente menor que la observada con semaglutida. El subestudio DXA

del ensayo SURMOUNT-1, analizado por Llinares-Arvelo et al. (15), mostró una reducción de la masa magra del 10,9 % frente a una caída de la masa grasa del 33,9 % tras 72 semanas, con un incremento relativo de la proporción de masa magra del 3,0 %. Bujdei-Tebeică et al. (17) atribuyen esta ventaja al componente GIP de tirzepatida, que podría ejercer efectos anabólicos o preservadores sobre el tejido muscular a través de mecanismos independientes del eje GLP-1.

Jiao et al. (18), en el metaanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados, cuantificaron la reducción absoluta de MLG en $-1,02$ kg (IC 95 % $-1,46$ al $-0,57$ kg) comparada con los controles, con reducciones concomitantes en la masa grasa subcutánea ($-38,35$ cm²; IC 95 % $-54,75$ al $-21,95$ cm²) y visceral ($-14,61$ cm²; IC 95 % $-23,77$ al $-5,44$ cm²). La certeza de la evidencia sobre la pérdida absoluta de MLG fue clasificada como moderada (GRADE), limitada por la heterogeneidad en los métodos de medición y la duración del seguimiento.

Intervenciones de mitigación con evidencia

El entrenamiento de resistencia progresivo (ERP) es la intervención con mayor respaldo empírico para atenuar la pérdida de MLG durante la farmacoterapia con GLP-1 RA. Jiang y Villareal (19) sintetizan la evidencia disponible e indican que el ERP estimula la síntesis proteica muscular incluso en condiciones de balance energético negativo, convirtiéndolo en un complemento indispensable para las terapias de pérdida de peso. La Organización Mundial de la Salud recomienda al menos dos sesiones semanales de ERP para los grupos musculares principales en la población adulta.

Tinsley y Nadolsky (20) documentaron tres casos de pacientes en tratamiento con semaglutida o tirzepatida que implementaron estrategias activas de preservación muscular: actividad física 4–7 días por semana, incluyendo ERP 3–5 días por semana, e ingesta proteica de 1,6–2,3 g/kg/día de masa libre de grasa. Los resultados mostraron pérdida de tejido blando magro del 8,7 % en el primer caso e incrementos del 2,5 % y del 5,8 % en los casos segundo y tercero, respectivamente, demostrando que la preservación o el aumento de la MLG durante el tratamiento con GLP-1 RA es factible cuando se implementan estrategias de estilo de vida adecuadas.

Respecto a la suplementación proteica, Volek et al. (21) establecen que una ingesta proteica de 1,2–2,0 g/kg de peso de referencia constituye el estándar nutricional durante la pérdida de peso activa con cualquier intervención de alta eficacia, incluidos los GLP-

1 RA. La restricción calórica severa que acompaña a la pérdida de apetito inducida por estos fármacos puede dificultar el alcance de estos umbrales exclusivamente con alimentos, lo que justifica el uso de suplementos de proteína de suero de leche u otras fuentes de alto valor biológico. Cannavaro et al. (14) añaden que la suplementación con aminoácidos esenciales puede ser especialmente útil en pacientes con ingestas calóricas muy bajas, ya que la anorexia inducida por los GLP-1 RA puede reducir la ingesta proteica por debajo del umbral mínimo necesario para mantener el balance nitrogenado positivo.

Cheah y Cheah (2), en una revisión de alcance sobre sarcopenia obesogénica, encontraron que la combinación de ERP con suplementación de proteína de suero de leche a dosis de 1,0–1,8 g/kg/día mejora la masa magra y los biomarcadores musculares en adultos mayores con obesidad sarcopénica de forma más eficaz que cualquiera de las dos intervenciones por separado. Von Haehling et al. (22) reportan que bimagrumab —un anticuerpo monoclonal antirreceptor de activina tipo II— demostró en estudios de fase II una reducción significativa de la masa grasa con preservación de la masa magra en pacientes con obesidad, constituyendo una estrategia de cotratamiento farmacológico de próxima generación cuya aplicación clínica requiere confirmación en ensayos de fase III.

Perfiles de riesgo en poblaciones vulnerables

Los adultos mayores (≥ 60 años) representan la población de mayor vulnerabilidad ante la pérdida de MLG inducida por los GLP-1 RA. La pérdida de masa y fuerza muscular relacionada con la edad —denominada sarcopenia primaria— se acelera a partir de los 60 años a una tasa del 1 %–2 % anual en individuos sedentarios, de modo que la superposición de la pérdida de MLG inducida por la farmacoterapia puede precipitar sarcopenia franca en pacientes con reserva muscular previamente limitada (1). Prokopidis et al. (7) alertan que la reducción de la grasa intramuscular puede mejorar la calidad muscular en adultos jóvenes, pero en adultos mayores con prefragilidad la reducción del volumen muscular puede predominar sobre la mejora de calidad, resultando en un balance neto desfavorable para la función física.

En los pacientes con ERC, la sarcopenia es altamente prevalente, afectando hasta al 26 % de los pacientes en diálisis frente al 3 % en estadios no dialíticos (15). Los mecanismos de pérdida muscular en la ERC incluyen inflamación sistémica crónica mediada por NF- κ B, resistencia a la insulina, acidosis metabólica y

acumulación de toxinas urémicas. Los GLP-1 RA pueden actuar favorablemente sobre varios de estos mecanismos: reducen la inflamación a través de la inhibición de NF- κ B, mejoran la sensibilidad a la insulina y han demostrado efectos nefroprotectores en ensayos clínicos de gran tamaño. No obstante, su efecto neto sobre la masa muscular en la ERC no está establecido con certeza clínica suficiente para formular recomendaciones definitivas.

Los pacientes posbariátricos que reciben GLP-1 RA como complemento o como manejo de la reganancia ponderal constituyen un grupo de especial complejidad. Los déficits nutricionales preexistentes —especialmente de proteínas, vitamina D, hierro y zinc— pueden comprometer la síntesis proteica muscular. En este contexto, la adición de un GLP-1 RA con su potente efecto anorexígeno puede exacerbar la insuficiencia proteica. Volek et al. (21) recomiendan que en este grupo la ingesta proteica mínima sea de 1,5 g/kg/día, con monitoreo estrecho de la composición corporal mediante DXA y seguimiento de marcadores del metabolismo proteico.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión confirman que la pérdida de masa libre de grasa con GLP-1 RA es un fenómeno real y cuantitativamente relevante, aunque su magnitud es altamente variable y su significado clínico depende en gran medida de la población tratada. El debate entre la interpretación adaptativa —pérdida de MLG proporcionada al peso perdido y fisiológicamente esperada— y la interpretación maladaptativa —pérdida excesiva que compromete la función muscular— no está resuelto con la evidencia disponible y requiere estudios diseñados específicamente con desenlaces funcionales como criterio primario (4,23).

El hallazgo de que tirzepatida presenta un perfil de composición corporal significativamente más favorable que semaglutida es un dato clínicamente relevante que debería influir en la selección del agente en pacientes con riesgo de sarcopenia. Esta diferencia es biológicamente plausible: el receptor GIP, activado selectivamente por tirzepatida, puede ejercer efectos anabólicos sobre el tejido muscular, estimulando vías de síntesis proteica de forma parcialmente independiente de la restricción calórica inducida por el componente GLP-1 (6).

La fisiopatología de la pérdida muscular con GLP-1 RA involucra mecanismos interdependientes que operan de forma simultánea. La reducción del apetito y la

ingesta calórica activa el sistema ubiquitina-proteasoma, incrementando la proteólisis muscular a través de Atrogin-1 y MuRF-1. La inhibición paradójica de mTORC1 —documentada *in vitro*, aunque no confirmada en humanos— reduciría la síntesis proteica muscular, creando un balance desfavorable de proteínas (8,14). Por otro lado, la mejora en la sensibilidad a la insulina con estos fármacos puede aumentar la captación de aminoácidos en el músculo y mejorar la señalización anabólica, un efecto que podría contrarrestar parcialmente la proteólisis inducida por el déficit calórico.

En adultos mayores con prefragilidad o fragilidad establecida, la pérdida de MLG observada con GLP-1 RA puede superar el umbral clínico significativo. El riesgo de caídas, fractura y pérdida de independencia funcional puede verse incrementado si la pérdida muscular no se monitoriza y se contrarresta de forma proactiva (1,24). La selección de candidatos para farmacoterapia con GLP-1 RA en adultos mayores debería incluir una evaluación basal de la composición corporal y la función muscular, así como un plan estructurado de preservación muscular antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con ERC, los GLP-1 RA ofrecen beneficios renales establecidos, pero su efecto sobre la sarcopenia —ya prevalente en esta población— es ambivalente. Los mecanismos antiinflamatorios pleiotropos de estos fármacos sobre el eje NF- κ B podrían contrarrestar la inflamación crónica que impulsa la pérdida muscular en la ERC (15). En pacientes posbariátricos, el abordaje multidisciplinar debe integrar evaluación nutricional detallada, prescripción individualizada de ejercicio y seguimiento estrecho de la composición corporal, con umbrales proteicos mínimos más altos que en la población general (21).

Las implicaciones para la política sanitaria son directas: las guías clínicas de manejo de la obesidad con GLP-1 RA deberían incorporar de forma sistemática la evaluación basal de la composición corporal, la prescripción estructurada de ERP y los objetivos de ingesta proteica como componentes obligatorios del tratamiento, no como recomendaciones opcionales.

La infraestructura asistencial necesaria para implementar estas recomendaciones —acceso a DXA, programas supervisados de ejercicio, soporte nutricional— debe considerarse parte integral del costo-efectividad de estas intervenciones farmacológicas de alta eficacia.

Las limitaciones de la presente revisión incluyen: a) la heterogeneidad en los métodos de medición de la composición corporal, con predominio de DXA, que no distingue masa muscular de otros componentes de la MLG; b) la escasez de datos con seguimiento superior a 72–96 semanas; c) la infrarrepresentación de poblaciones vulnerables —adultos mayores, pacientes con ERC, pacientes posbariátricos— en los ensayos pivotaes de GLP-1 RA; y d) la ausencia de estudios con desenlaces funcionales —fuerza de prensión, velocidad de marcha, test de sentarse y levantarse— como criterios primarios (22,25). Entre las fortalezas destacan la cobertura temporal actualizada hasta marzo de 2026, la verificación bibliométrica independiente mediante Scite.ai, la síntesis estructurada por ejes temáticos, y la evaluación sistemática de la calidad metodológica mediante herramientas estandarizadas.

En conclusión, la pérdida de masa muscular con agonistas del receptor GLP-1 es un fenómeno real, cuantitativamente variable y clínicamente relevante, especialmente en adultos mayores, pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes posbariátricos. Las estrategias de mitigación con mayor evidencia son el entrenamiento de resistencia progresivo combinado con una ingesta proteica adecuada, implementadas de forma simultánea al inicio del tratamiento farmacológico. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados con desenlaces funcionales como criterio primario y seguimiento mínimo de dos años para establecer protocolos definitivos de preservación muscular. El músculo esquelético no es una consecuencia colateral del tratamiento farmacológico: es un órgano endocrino e inmunológico cuya preservación constituye un imperativo clínico y ético en todo programa de manejo de la obesidad con farmacoterapia de alta eficacia.

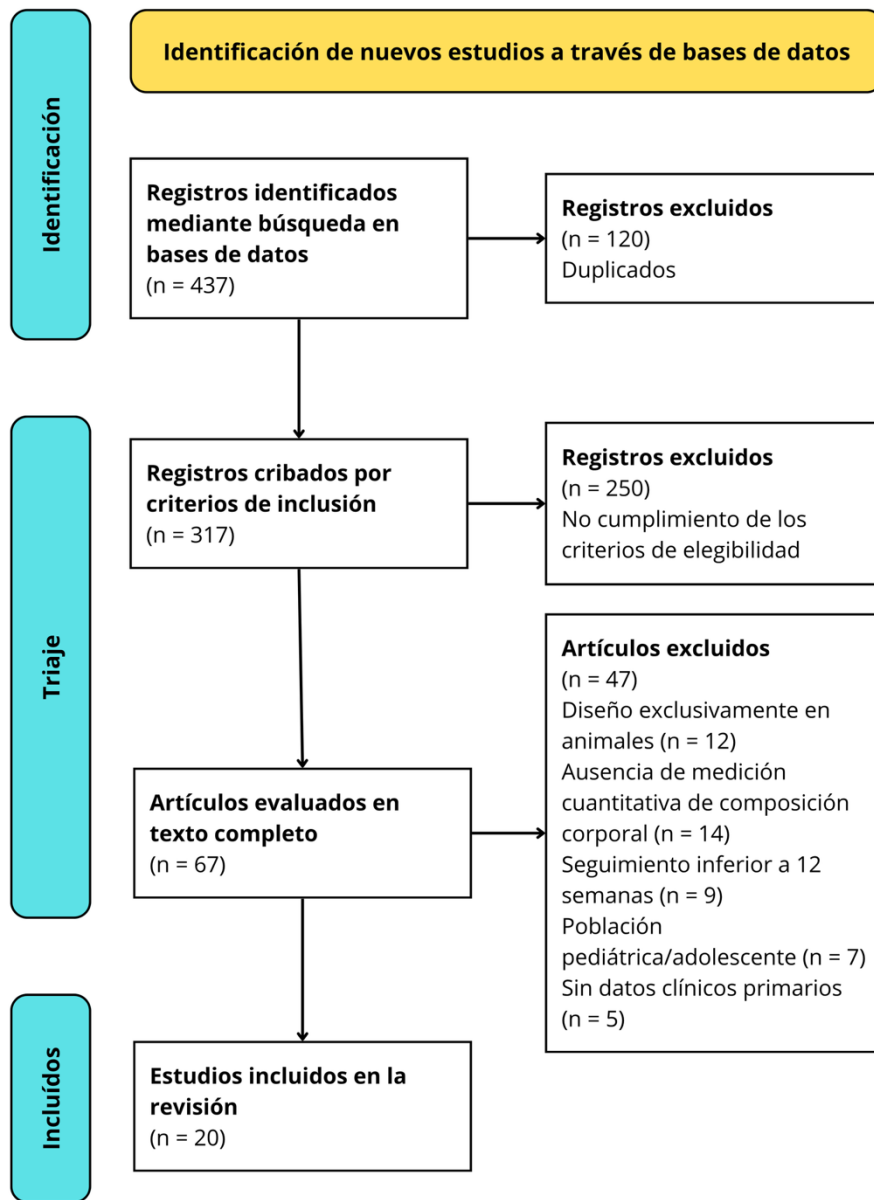


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA mostrando el proceso de selección de fuentes incluidas en la revisión.

Tabla 1. Síntesis cuantitativa de la pérdida de masa libre de grasa (MLG) con agonistas del receptor GLP-1.

Agente	%MLG/peso perdido	MLG pérdida absoluta	Método de medición	Certeza GRADE
Semaglutida (subcutánea) (5,6)	~40–45 %	~4–6 kg (72 sem.)	DXA	Moderada
Tirzepatida (GLP-1/GIP) (6,17)	~25 %	~3–4 kg (72 sem.)	DXA	Moderada
Liraglutida (16,18)	~24–30 %	~1–2 kg (56 sem.)	DXA, BIA	Baja
Exenatida (5)	~20–30 %	~0,5–1,5 kg (24–52 sem.)	DXA	Muy baja
Clase GLP-1 RA (metaanálisis) (18)	20–60 % (heterogéneo)	-1,02 kg vs. control	DXA predominante	Moderada

Nota. %MLG = porcentaje del peso total perdido que corresponde a masa libre de grasa. DXA = absorciometría de rayos X de energía dual. BIA = impedanciometría bioeléctrica. ECA = ensayo clínico aleatorizado. GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. sem = semanas.

Financiamiento: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

- Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle mass and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Adaptive or maladaptive response to weight loss? *Circulation* [Internet]. el 15 de octubre de 2024;150(16):1288–98. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.124.067676>
- Cheah KJ, Cheah LJ. Benefits and side effects of protein supplementation and exercise in sarcopenic obesity: A scoping review. *Nutr J* [Internet]. el 23 de octubre de 2023;22(1):52. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12937-023-00880-7>
- Caturano A, Amaro A, Berra CC, Conte C. Sarcopenic obesity and weight loss-induced muscle mass loss. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. el 1 de julio de 2025;28(4):339–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000001131>
- Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with glucagon-like peptide-1-based therapies and mitigation strategies. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. septiembre de 2024;26 Suppl 4(S4):16–27. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.15728>
- Dubin RL, Heymsfield SB, Ravussin E, Greenway FL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist-based agents and weight loss composition: Filling the gaps. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. diciembre de 2024;26(12):5503–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.15913>
- Ryan DH. New drugs for the treatment of obesity: do we need approaches to preserve muscle mass? *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. octubre de 2025;26(5):805–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-025-09967-4>
- Prokopidis K, Daly RM, Suetta C. Weighing the risk of GLP-1 treatment in older adults: Should we be concerned about sarcopenic obesity? *J Nutr Health Aging* [Internet]. octubre de 2025;29(10):100652. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jnha.2025.100652>
- Old VJ, Davies MJ, Papamargaritis D, Choudhary P, Watson EL. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mitochondrial function within skeletal muscle: A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. febrero de 2025;16(1):e13677. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13677>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. el 29 de marzo de 2021;372:n71. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Whittemore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs* [Internet]. diciembre de 2005 [citado el 27 de noviembre de 2025];52(5):546–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
- 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* [Internet]. el 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016;355:i4919. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol* [Internet]. abril de 2011 [citado el 31 de marzo de 2026];64(4):380–2.

Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>

14. Cannavaro D, Leva F, Caturano A, Berra CC, Bonfrate L, Conte C. Optimizing body composition during weight loss: The role of amino acid supplementation. *Nutrients* [Internet]. el 13 de junio de 2025;17(12):2000. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu17122000>
15. Llinares-Arvelo V, Martínez-Alberto CE, González-Luis A, Macía-Heras M, Siverio-Morales O, Navarro-González JF, et al. Targeting sarcopenia in CKD: The emerging role of GLP-1 receptor agonists. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 21 de agosto de 2025;26(16):8096. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms26168096>
16. Grannell A, Martin WP, Dehestani B, Al-Najim W, Murphy JC, le Roux CW. Liraglutide does not adversely impact fat-free mass loss. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. marzo de 2021;29(3):529–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/oby.23098>
17. Bujdei-Tebeică I, Mihai DA, Pantea-Stoian AM, Ștefan SD, Stoicescu C, Serafinceanu C. Effects of blood-glucose lowering therapies on body composition and muscle outcomes in type 2 diabetes: A narrative review. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. el 1 de agosto de 2025;61(8):1399. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina61081399>
18. Jiao R, Lin C, Cai X, Wang J, Wang Y, Lv F, et al. Characterizing body composition modifying effects of a glucagon-like peptide 1 receptor-based agonist: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. enero de 2025;27(1):259–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.16012>
19. Jiang BC, Villareal DT. The benefits of exercise training in combination with weight loss therapies. *Diabetes* [Internet]. el 1 de diciembre de 2025;74(12):2199–206. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dbi25-0001>
20. Tinsley GM, Nadolsky S. Preservation of lean soft tissue during weight loss induced by GLP-1 and GLP-1/GIP receptor agonists: A case series. *SAGE Open Med Case Rep* [Internet]. el 16 de octubre de 2025;13(2050313X251388724):2050313X251388724. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050313x251388724>
21. Volek JS, Kackley ML, Buga A. Nutritional considerations during major weight loss therapy: Focus on optimal protein and a low-carbohydrate dietary pattern. *Curr Nutr Rep* [Internet]. septiembre de 2024;13(3):422–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00548-6>
22. von Haehling S, Sato R, Langer H, Khan MS, Coats AJS, Evans W, et al. Muscle loss in obesity therapy as a therapeutic target: Trial design and endpoints for regulatory discussions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. diciembre de 2025;16(6):e70147. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcsm.70147>
23. Conte C, Hall KD, Klein S. Is weight loss-induced muscle mass loss clinically relevant? *JAMA* [Internet]. el 2 de julio de 2024;332(1):9–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6586>
24. Wang W, Green D, Ibrahim R, Abdelnabi M, Pham HN, Forst B, et al. Navigating sarcopenia risks in GLP-1RA therapy for advanced heart failure. *Biomedicines* [Internet]. el 2 de mayo de 2025;13(5):1108. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051108>
25. Reid KF, Bhasin S. Moving beyond the scale: musculoskeletal risks, evidence gaps and emerging combination strategies to optimize the quality of weight loss pharmacotherapy in older adults. *Front Aging* [Internet]. el 24 de octubre de 2025;6(1640030):1640030. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fragi.2025.1640030>