

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicina

Efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 sobre la recompensa alimentaria en adultos con obesidad o sobrepeso: Una revisión sistemática de estudios en humanos

Giovana Favaro¹, Felipe de Almeida Brito¹, Carolina Santolin Karas¹, Taislan Gregolin¹, Fabiola Fretes¹, Mariana Burlá¹, Raiane Akemi Suzuki¹, Camila Michels¹, Keroli de Mattos Rotava¹, Gian Gabriel Lattermann Bazzo¹, Paola Britos^{1,2}

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ²ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay.

Enviado: 9 de agosto de 2026

Aceptado: 10 de octubre de 2026

Publicado: 14 de octubre de 2026

DOI: [10.5281/zenodo.23382319](https://doi.org/10.5281/zenodo.23382319)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad se asocia con una menor disponibilidad del receptor D2 de dopamina en el cuerpo estriado, lo que sugiere una desregulación del circuito mesolímbico de recompensa. El receptor de GLP-1 se expresa en nodos de este circuito y su activación reduce la ingesta de alimentos apetecibles en modelos preclínicos. La evidencia humana sobre si la señalización por GLP-1 modifica la recompensa alimentaria no se ha sintetizado de forma estructurada. El objetivo fue sintetizar la evidencia de estudios primarios en humanos sobre los efectos de los agonistas del receptor de GLP-1, o de la actividad endógena de GLP-1, sobre la recompensa alimentaria (neuroimagen funcional, apetito, antojo e ingesta) y el peso corporal en adultos con obesidad o sobrepeso, y evaluar si existe medición directa de neurotransmisión dopaminérgica. **Métodos:** Revisión sistemática registrada en PROSPERO (CRD420261428458) y reportada según PRISMA 2020, con búsquedas en PubMed/MEDLINE, ClinicalTrials.gov, LILACS y SciELO hasta junio de 2026. El riesgo de sesgo se evaluó con RoB 2 y ROBINS-I, la certeza con GRADE y la síntesis fue narrativa estructurada (SWiM), estratificada por tipo de exposición. **Resultados:** De 289 registros, se evaluaron 12 informes a texto completo y se incluyeron 11 estudios: agonistas selectivos del receptor de GLP-1 ($k = 5$), tirzepatida ($k = 2$), GLP-1 endógeno tras cirugía bariátrica ($k =$

Autor corresponsal: Paola Britos. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay
Correo electrónico: paola.britos@chauxlab.com

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para este estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

3) y una encuesta con agentes mixtos ($k = 1$). Siete estudios usaron fMRI-BOLD; ninguno empleó PET con trazadores dopaminérgicos ni midió dopamina en líquido cefalorraquídeo. Los agonistas selectivos y la tirzepatida redujeron el apetito, el antojo y la ingesta energética frente a placebo (certeza baja), con reducciones de peso en los ensayos más prolongados. Los cambios en fMRI fueron heterogéneos en dirección y región (certeza muy baja). Los hallazgos posbariátricos fueron concordantes en dirección, pero no atribuibles al GLP-1 de forma aislada (certeza muy baja). **Conclusión:** Los agonistas del receptor de GLP-1 reducen el apetito, el antojo y la ingesta en adultos con obesidad o sobrepeso, con certeza baja. Los estudios incluidos no miden la neurotransmisión dopaminérgica, por lo que no permiten afirmar que estos efectos estén mediados por ella.

Palabras clave: péptido similar al glucagón tipo 1, obesidad, recompensa, dopamina, neuroimagen funcional, conducta alimentaria

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial cuya prevalencia mundial ha aumentado de forma sostenida en las últimas décadas, impulsada principalmente por un desplazamiento generalizado de la distribución poblacional del índice de masa corporal (IMC) más que por cambios aislados en los extremos de dicha distribución (1). Más allá del marco clásico del balance energético, un cuerpo creciente de evidencia señala la desregulación del sistema dopaminérgico mesolímbico de recompensa como un factor fisiopatológico relevante en la obesidad: la disponibilidad del receptor D2 de dopamina en el cuerpo estriado está reducida en personas con obesidad en proporción a su IMC, un hallazgo que sugiere un impulso hedónico capaz de sobreponerse a las señales homeostáticas de saciedad (2).

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1; p. ej., liraglutida, semaglutida, exenatida, tirzepatida) constituyen actualmente la clase farmacológica más eficaz disponible para el manejo del peso, y su uso como tratamiento de primera línea para el manejo crónico del peso en adultos con obesidad se ha consolidado en los últimos años (3). Más allá de sus efectos metabólicos periféricos, las neuronas productoras de GLP-1 del núcleo del tracto solitario proyectan directamente al área tegmental ventral y al núcleo accumbens, y la activación del receptor de GLP-1 en estas regiones reduce la ingesta de alimentos, en particular de los más apetecibles (4). Esta conexión anatómica y funcional plantea al GLP-1 como un posible modulador del circuito de recompensa, no solo como una señal de saciedad periférica.

En humanos, la dopamina del circuito de recompensa solo puede medirse de forma directa con tomografía por emisión de positrones (PET) con trazadores del transportador o del receptor D2, o con la determinación de neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo. Otras aproximaciones son medidas indirectas y no específicas de dopamina: la resonancia magnética funcional (fMRI) con señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) ante claves alimentarias, y los cuestionarios o pruebas conductuales de apetito, antojo e ingesta. Por esta razón, la pregunta sobre si el GLP-1 modifica el sistema dopaminérgico de recompensa debe abordarse distinguiendo con claridad qué se mide en cada estudio y qué inferencias admite.

Las revisiones identificadas sobre este tema se han concentrado en componentes aislados del sistema de recompensa, en particular la actividad del núcleo accumbens evaluada por neuroimagen. Hasta donde pudo identificarse, no se ha sintetizado de manera estructurada la evidencia humana a través de múltiples dominios —neuroimagen funcional, marcadores neuroquímicos y conductas de recompensa alimentaria— junto con la actividad endógena de GLP-1 y los desenlaces de peso corporal.

El objetivo de esta revisión sistemática fue sintetizar la evidencia proveniente de estudios primarios en humanos sobre los efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 o de la actividad endógena de GLP-1 sobre la recompensa alimentaria en adultos con obesidad o sobrepeso —evaluada mediante neuroimagen funcional, marcadores neuroquímicos y conductas de recompensa—, su relación con los desenlaces de peso corporal, y determinar si existe evidencia humana de medición directa de la neurotransmisión dopaminérgica.

MÉTODOS

Diseño y registro

Se realizó una revisión sistemática de estudios primarios en humanos. El protocolo fue registrado prospectivamente en PROSPERO (CRD420261428458) y el reporte sigue la declaración PRISMA 2020 (5). El protocolo se planteó en términos de modulación del sistema dopaminérgico de recompensa; dado que ningún estudio incluido midió dopamina de forma directa, los resultados se presentan y se interpretan como efectos sobre la recompensa alimentaria evaluada de forma indirecta.

Criterios de elegibilidad

Se aplicó el marco PICOS del protocolo registrado. Se incluyeron adultos (≥ 18 años) con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) expuestos a agonistas o análogos del receptor de GLP-1 —incluidos agonistas duales con componente GLP-1, como la tirzepatida— o con medición observacional cuantitativa de actividad endógena de GLP-1 vinculada a los circuitos de recompensa (área tegmental ventral, núcleo accumbens, cuerpo estriado, corteza prefrontal). Los comparadores admitidos incluyeron placebo, tratamiento convencional, ausencia de intervención farmacológica o comparaciones entre niveles de exposición a GLP-1; los estudios observacionales analíticos sin comparador formal fueron elegibles si aportaban una medida cuantitativa de asociación. Los desenlaces primarios fueron los cambios en la actividad de los circuitos de recompensa (neuroimagen funcional, PET con trazadores dopaminérgicos, neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo), los marcadores conductuales de recompensa (antojo, anhedonia, impulsividad alimentaria) y la asociación entre estos cambios y la variación de peso o IMC. La ingesta energética y la preferencia por alimentos apetecibles fueron desenlaces secundarios. Se excluyeron revisiones, metaanálisis, editoriales, cartas, reportes y series de casos, y publicaciones sin datos primarios, en todas las etapas de selección.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE, ClinicalTrials.gov, LILACS y SciELO, para el período comprendido entre enero de 2000 y junio de 2026, con énfasis en publicaciones desde 2010 para capturar la evidencia sobre agonistas de GLP-1 de nueva generación. PubMed/MEDLINE se eligió como base biomédica principal; ClinicalTrials.gov, para identificar ensayos registrados con resultados

no publicados en revistas; y LILACS y SciELO, para incluir literatura regional en español y portugués. Se ejecutaron las ecuaciones 1 y 2 del protocolo, que combinan términos de exposición (GLP-1, agonistas del receptor de GLP-1, liraglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida, tirzepatida), términos del sistema de recompensa (dopamina, sistema mesolímbico, núcleo accumbens, área tegmental ventral, cuerpo estriado) y términos de población (obesidad, sobrepeso, IMC), con vocabulario controlado y operadores booleanos, restringidas a estudios en humanos y con exclusión de tipos de publicación de revisión. El texto completo de ambas ecuaciones, en sintaxis de PubMed, se presenta en el Material suplementario S1. Los ensayos de ClinicalTrials.gov se buscaron como literatura gris complementaria, sin restricción de fecha; solo se consideraron para síntesis los que reportaron resultados cuantificables. Los idiomas de búsqueda fueron español e inglés.

El protocolo registrado contemplaba además otras bases (Embase, Web of Science, PsycINFO, PsycArticles, CENTRAL, ICTRP y repositorios de preprints), que no se buscaron; esta desviación del protocolo se reconoce como limitación en la Discusión. Los registros se integraron y deduplicaron antes de su importación a la plataforma de cribado, por lo que no se dispone del número de registros recuperados por base ni del número de duplicados eliminados.

Proceso de selección y extracción

Los 289 registros fueron cribados por título y resumen por dos autoras de forma independiente, con resolución de las discrepancias por consenso. Se buscaron a texto completo los registros incluidos o dudosos tras el cribado. Los informes evaluados a texto completo se clasificaron como incluidos o excluidos, con registro del motivo de exclusión. Los informes que no pudieron recuperarse se clasificaron como no recuperados y se listan en el Material suplementario S2. Tras la revisión por pares, se intentó de nuevo la recuperación de estos informes por vías de acceso abierto; se obtuvieron dos, que fueron evaluados con los mismos criterios.

La extracción de datos fue realizada por dos autoras mediante un formulario estandarizado, que recogió: diseño del estudio, población (IMC y estado de diabetes), exposición (agente, dosis y duración), comparador, instrumentos y regiones de neuroimagen, hallazgos de recompensa y conducta alimentaria, ingesta energética y cambio de peso. Los datos de los estudios recuperados durante la revisión se extrajeron con el mismo formulario.

Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta RoB 2 (6) para los estudios aleatorizados y de medicina experimental, con su variante para ensayos cruzados (7) en los estudios con ese diseño, y con ROBINS-I (8) para los estudios no aleatorizados. La evaluación se refirió al grupo de desenlaces de recompensa, conducta ingestiva y neuroimagen del circuito de recompensa alimentaria, y no a la eficacia glucémica. El juicio global de RoB 2 siguió el algoritmo de la herramienta: «algunas preocupaciones» cuando al menos un dominio lo presentaba y ninguno era de alto riesgo. La justificación de cada dominio, por estudio, se presenta en los Materiales suplementarios S3 y S4.

ROBINS-I se aplicó también a la encuesta transversal retrospectiva de Cheney *et al.* y al estudio transversal con asignación quirúrgica de Scholtz *et al.*, por ser la herramienta disponible para estudios no aleatorizados que comparan niveles de exposición. Se reconoce que no fue diseñada para estos diseños; su resultado se interpreta con cautela y no modifica la conclusión de riesgo «serio» alcanzada en ambos.

Síntesis de la evidencia

Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica entre los estratos de exposición —agonistas selectivos del GLP-1 frente a agonismo dual GIP/GLP-1 frente al entorno hormonal endógeno posbariátrico—, a la heterogeneidad de los constructos de desenlace (instrumentos conductuales no convertibles a una métrica común; regiones y direcciones de efecto discordantes en neuroimagen) y a la ausencia de estudios con trazadores dopaminérgicos directos, no se realizó metaanálisis. Las medidas de efecto se extrajeron tal como las reportó cada estudio (diferencias de medias, intervalos de confianza, porcentajes de cambio, valores *p*) y no se transformaron a una métrica común. La evidencia se sintetizó de manera narrativa estructurada siguiendo los principios de Popay *et al.* (9) y los ítems de la guía SWiM (10): los estudios se agruparon por tipo de exposición y, dentro de cada estrato, por dominio de desenlace (ingesta energética, apetito y antojo, neuroimagen y peso); los estudios con exposición endógena (observacionales) y los de agonistas (intervencionales) se sintetizaron por separado, porque las inferencias causales que admiten difieren. Se exploró la heterogeneidad comparando agente, dosis, duración, estado de diabetes y método analítico de neuroimagen. La certeza de la evidencia para cada dominio de desenlace se calificó con GRADE (11), considerando riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y

sesgo de publicación, y se presenta en una tabla de resumen de hallazgos (Tabla 4).

RESULTADOS

Selección de estudios

De 289 registros identificados, el cribado por título y resumen excluyó 274 (264 por acuerdo de ambas revisoras y 10 tras resolver por consenso 16 desacuerdos) y condujo a 15 informes buscados para recuperación a texto completo (Figura 1). De ellos se recuperaron 12 y 3 no pudieron obtenerse por acceso restringido; dos de los cinco informes inicialmente no recuperados se obtuvieron durante la revisión del manuscrito. De los 12 informes evaluados, uno se excluyó por no cumplir los criterios de exposición (comparaba personas con peso normal, anorexia nerviosa y obesidad; el GLP-1 se midió como hormona, sin diferencias entre grupos y sin análisis de su asociación con los desenlaces de recompensa), y 11 estudios se incluyeron en la síntesis. Los informes no recuperados y el excluido a texto completo se listan en el Material suplementario S2.

Características de los estudios incluidos

Los 11 estudios incluidos comprendieron cinco ensayos con agonistas selectivos del receptor de GLP-1 (semaglutida, liraglutida y exenatida), dos reportes con el agonista dual GIP/GLP-1 tirzepatida, tres estudios del entorno hormonal endógeno de GLP-1 tras cirugía bariátrica (bypass gástrico en Y de Roux [RYGB], gastrectomía en manga, banda gástrica) y una encuesta retrospectiva con agentes mixtos. Siete estudios emplearon resonancia magnética funcional (fMRI) con técnica BOLD ante claves alimentarias o gustativas; ningún estudio empleó tomografía por emisión de positrones (PET) con trazadores del transportador de dopamina o del receptor D2, ni midió dopamina en líquido cefalorraquídeo.

En el estrato de agonistas selectivos, Friedrichsen *et al.* (12) evaluaron semaglutida 2,4 mg semanal frente a placebo durante 20 semanas en adultos con obesidad sin diabetes; Jensterle *et al.* (13) evaluaron semaglutida 1,0 mg semanal durante 16 semanas en mujeres con obesidad y síndrome de ovario poliquístico; Farr *et al.* (14) evaluaron liraglutida 3,0 mg durante aproximadamente 5 semanas en un diseño cruzado en adultos con obesidad; Farr *et al.* (15) evaluaron liraglutida en dosis de hasta 1,8 mg durante 17 días en adultos con diabetes tipo 2 e IMC promedio de 31,6 kg/m²; y van Bloemendaal *et al.* (16) evaluaron exenatida intravenosa aguda frente a placebo, con y sin bloqueo del receptor de GLP-1

mediante exendina 9-39, en un ensayo cruzado en personas con obesidad normoglucémica, con obe-

sidad y diabetes tipo 2, y delgadas (estas últimas no se incluyen en la síntesis).

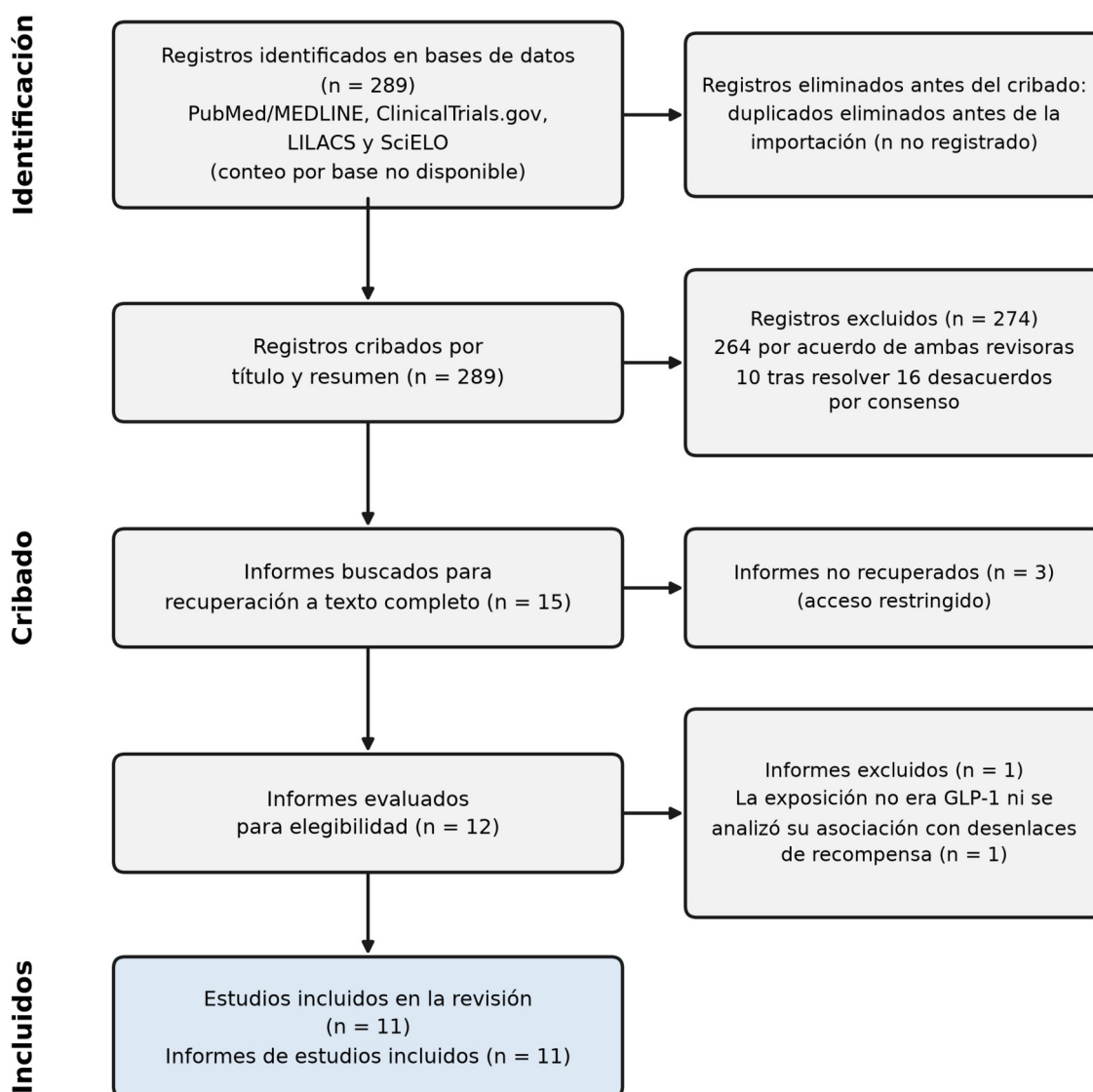


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de identificación, cribado e inclusión de estudios. *Nota:* dos de los cinco informes inicialmente no recuperados se obtuvieron durante la revisión del manuscrito (uno incluido y uno excluido a texto completo); los tres restantes se listan en el Material suplementario S2.

En el estrato de agonismo dual, Martin *et al.* (17) evaluaron tirzepatida (hasta 10 mg) frente a placebo y liraglutida abierta en un ensayo fase 1 de 6 semanas, con evaluación principal en la semana 3, y Kennedy *et al.* (18) reportaron un análisis secundario de un ensayo fase 1 con tirzepatida 15 mg más restricción dietética durante 18 semanas. En el estrato endógeno posbariátrico, Tolbert *et al.* (19) compararon cirugía metabólica y bariátrica con dieta hipocalórica; Goldstone *et al.* (20) evaluaron

la supresión aguda de GLP-1, PYY y FGF19 mediante octreotida tras RYGB; y Scholtz *et al.* (21) compararon la actividad hedónica cerebral entre RYGB, banda gástrica y controles no operados. Finalmente, Cheney *et al.* (22) reportaron una encuesta transversal retrospectiva de conductas alimentarias percibidas en usuarios de agonistas del receptor de GLP-1 mixtos. Las características de los 11 estudios se presentan en la Tabla 1 y las diferencias metodológicas y causales entre estratos, en la Tabla 2.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (n = 11)

Estudio	Diseño	N (asignados / analizados)	Exposición, duración y población	Comparador	Medidas de recompensa e ingesta
Friedrichsen	ECA doble ciego,	72 / 72	Semaglutida 2,4	Placebo	EVA de apetito,

Estudio	Diseño	N (asignados / analizados)	Exposición, duración y población	Comparador	Medidas de recompensa e ingesta
2021 (12)	paralelo, fase 1		mg semanal, 20 semanas. Adultos con obesidad sin DM2 (IMC 34,4)		CoEQ, ingesta <i>ad libitum</i> en almuerzo
Jensterle 2025 (13)	ECA simple ciego	30 / 30	Semaglutida 1,0 mg semanal, 16 semanas. Mujeres con obesidad y SOP (IMC 36,4)	Placebo	Reconocimiento del gusto (Taste Strips); fMRI-BOLD ante claves visuales y solución dulce
Farr 2019 (14)	ECA doble ciego, cruzado	28 / 20	Liraglutida hasta 3,0 mg, ~5 semanas. Adultos con obesidad (IMC 35,8)	Placebo (lavado ≥ 3 semanas)	EVA (cantidad prospectiva, placer de comer), prueba de parada, fMRI-BOLD ante claves alimentarias
Farr 2016 (15)	ECA doble ciego, cruzado	21 / 18	Liraglutida hasta 1,8 mg, 17 días. Adultos con DM2 (IMC 31,6)	Placebo (lavado de 3 semanas a 3 meses)	EVA de plenitud y placer, CANTAB, fMRI-BOLD ante claves alimentarias
van Bloemendaal 2015 (16)	ECA cruzado con placebo	48 / 47 (fMRI: 15 con obesidad y 16 con obesidad y DM2 en la síntesis)	Exenatida intravenosa aguda (sesión única) durante clamp de somatostatina. Obesidad normoglucémica (IMC 32,5) y obesidad con DM2 (IMC 34,0)	Placebo; exenatida + exendina 9-39	fMRI-BOLD (anticipación y recepción de leche con chocolate), escalas Likert de apetito, ingesta <i>ad libitum</i>
Martin 2025 (17)	ECA fase 1 (tirzepatida, placebo y liraglutida abierta)	114 / 101	Tirzepatida hasta 10 mg semanal, 6 semanas (evaluación principal en la semana 3). Adultos con sobrepeso u obesidad sin DM2 (IMC 36,2)	Placebo ciego; liraglutida abierta	Ingesta <i>ad libitum</i> , FCI, FCQ-S, PFS, fMRI-BOLD
Kennedy 2025 (18)	Análisis secundario de ECA fase 1 ciego	55 / 48	Tirzepatida 15 mg semanal, 18 semanas, con dieta baja en calorías. Adultos con obesidad (IMC 37,1); estado de DM2 no explícito	Placebo con la misma dieta	FPQ, FCI
Tolbert 2026 (19)	Cohorte prospectiva no aleatorizada	44 / 39	Gastrectomía en manga o RYGB; ~9 semanas hasta pérdida de	Dieta baja en calorías (800-960 kcal/día)	EVA de apetito, FCI, GLP-1 posprandial

Estudio	Diseño	N (asignados / analizados)	Exposición, duración y población	Comparador	Medidas de recompensa e ingesta
Goldstone 2016 (20)	Experimento cruzado aleatorizado (cohortes PRT y fMRI)	39 / 9 (PRT) y 7 (fMRI) tras RYGB	peso equiparada. Adultos con obesidad sin DM2 (IMC 44,5) Octreotida 100 µg subcutánea, dosis única, que suprime GLP-1, PYY y FGF19. Adultos > 5 meses tras RYGB	Solución salina; controles con banda gástrica o sin obesidad	Prueba de esfuerzo progresivo (PRT), apetencia por el alimento, fMRI-BOLD
Scholtz 2014 (21)	Transversal observacional, asignación quirúrgica no aleatorizada	83 / 61	GLP-1 endógeno tras RYGB frente a banda gástrica (IMC 35,3); criterios de inclusión: pérdida de peso > 8 % y > 2 meses desde la cirugía	Banda gástrica y controles no operados con IMC equiparado	fMRI-BOLD en regiones de interés a priori, apetencia, ingesta de helado
Cheney 2025 (22)	Encuesta transversal retrospectiva	101 / 98	Agonistas del receptor de GLP-1 mixtos (semaglutida, liraglutida, tirzepatida, dulaglutida); adultos con IMC > 27; duración autoinformada (< 1 a > 6 meses)	Ninguno (comparación previa y posterior autopercebida)	Escalas Likert no validadas de conducta alimentaria percibida

Nota: ECA = ensayo clínico aleatorizado; DM2 = diabetes tipo 2; SOP = síndrome de ovario poliquístico; RYGB = bypass gástrico en Y de Roux; EVA = escala visual analógica; CoEQ = Control of Eating Questionnaire; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; FCI = Food Craving Inventory; FCQ-S = Food Cravings Questionnaire-State; PFS = Power of Food Scale; FPQ = Food Preference Questionnaire; PRT = tarea de razón progresiva; BOLD = señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea. El IMC se expresa en kg/m².

Evaluación del riesgo de sesgo

Para el grupo de desenlaces de recompensa, conducta ingestiva y neuroimagen alimentaria, los ocho estudios aleatorizados o de medicina experimental evaluados con RoB 2 (6) obtuvieron un juicio global de «algunas preocupaciones» en todos los casos. Este juicio se explica, en seis de ellos, porque los desenlaces de recompensa y neuroimagen eran secundarios o exploratorios frente a desenlaces primarios distintos o formaban parte de análisis de un estudio mayor (Friedrichsen, Kennedy, Martin, Jensterle, van Bloemendaal y los análisis de ínsula y putamen de Farr 2016), y, en los diseños cruzados y de aleatorización incompletamente descrita, por el riesgo de efecto de arrastre,

la pérdida de participantes (hasta 29 % en Farr 2019) o la ausencia de descripción de la generación de la secuencia y del ocultamiento de la asignación. En Farr 2019, el aumento de activación orbitofrontal solo emergió tras ajustar por el cambio de IMC o de peso. Los tres estudios no aleatorizados evaluados con ROBINS-I (8) —Tolbert *et al.* (19), Scholtz *et al.* (21) y Cheney *et al.* (22)— obtuvieron un juicio global de riesgo «serio», principalmente por confusión no controlada (asignación quirúrgica o de exposición no aleatorizada, cosecreción hormonal, ausencia de grupo control sin exposición) y, en Cheney, por sesgo de selección y medición retrospectiva con escalas no validadas. La justificación por dominio y por estudio se presenta en las Tablas S3 y S4 del Material suplementario.

Tabla 2. Diferencias metodológicas y causales entre los estratos de exposición

Estrato (k)	Exposición y diseño	Qué permite inferir	Limitaciones causales principales
Agonistas selectivos del receptor de GLP-1 (5)	Agonista exógeno con dosis y duraciones muy distintas: exenatida intravenosa aguda, liraglutida de 17 días a 5 semanas, semaglutida de 16 a 20 semanas. ECA paralelos y cruzados con placebo	Efecto causal del fármaco sobre apetito, ingesta y respuesta cerebral a claves alimentarias	Los efectos agudos y crónicos no son comparables; efectos periféricos (vaciamiento gástrico, náuseas) y pérdida de peso concurrente pueden confundir; desenlaces de recompensa generalmente secundarios
Agonismo dual GIP/GLP-1: tirzepatida (2)	Tirzepatida de 5 a 15 mg, de 3 a 18 semanas; ECA fase 1 y análisis secundario, con restricción dietética concurrente en uno	Efecto causal de la molécula sobre ingesta y antojo	No permite aislar el componente GLP-1 del componente GIP; la mayor pérdida de peso y la dieta concurrente confunden la relación con la recompensa
GLP-1 endógeno tras cirugía bariátrica (3)	Cohorte no aleatorizada, estudio transversal y experimento cruzado con octreotida	Asociación entre un entorno hormonal elevado y menor respuesta hedónica	La octreotida suprime GLP-1, PYY y FGF19 a la vez; la anatomía, los ácidos biliares y el vaciamiento rápido difieren tras la cirugía; la asignación quirúrgica no es aleatoria. No se puede atribuir el efecto al GLP-1 de forma aislada
Encuesta con agentes mixtos (1)	Autopercepción retrospectiva, sin grupo control	Generación de hipótesis	Sesgo de recuerdo y de selección, instrumentos no validados, agentes y duraciones heterogéneos

Hallazgos en agonistas selectivos del receptor de GLP-1

La semaglutida, la liraglutida y la exenatida mejoraron las medidas de apetito, antojo e ingesta frente a placebo en la mayoría de los estudios. Friedrichsen *et al.* (12) reportaron una reducción de la ingesta energética *ad libitum* del 35 % frente a placebo a la semana 20, mejor control de la alimentación y menor antojo en el CoEQ, y una pérdida de peso del 9,9 % frente al 0,4 % con placebo. Jensterle *et al.* (13) encontraron una mejora del reconocimiento del gusto (de 11,9 a 14,4 puntos; diferencia entre grupos 2,5; IC 95 %: 1,7 a 3,3), una disminución de la activación del putamen ante claves alimentarias visuales y un aumento de la activación de la circunvolución angular ante una solución dulce tras semaglutida, con una pérdida de peso del 5,7 % frente a un aumento del 2,1 % con placebo. Farr *et al.* (14) hallaron una menor cantidad prospectiva de alimento deseado (4,60 frente a 6,29 cm; $p < 0,006$) y menor placer anticipado de comer (4,87 frente a 6,33 cm; $p < 0,01$) con liraglutida 3,0 mg, con un aumento de la activación de la corteza orbitofrontal derecha ante claves alimentarias que

solo emergió al covariar por el cambio de peso o IMC, y una pérdida de peso placebo-sustraída de aproximadamente el 2,7 %. Farr *et al.* (15), en un curso corto de liraglutida en dosis de diabetes, encontraron una disminución de la activación BOLD en la corteza parietal inferior ante claves de alta frente a baja apetencia ($p < 0,001$), una mayor plenitud en ayunas (3,97 frente a 2,12; $p < 0,006$) y una tendencia a menor ingesta energética referida (1434 frente a 1782 kcal/día; $p = 0,07$), sin cambio significativo de peso, dado que el diseño buscaba deliberadamente evitar ese confusor.

van Bloemendaal *et al.* (16) estudiaron el efecto agudo de la activación del receptor de GLP-1 mediante exenatida intravenosa bajo un clamp de somatostatina, que neutraliza los cambios hormonales y metabólicos asociados. En las personas con obesidad normoglucémica ($n = 15$) y con obesidad y diabetes tipo 2 ($n = 16$), la exenatida redujo la ingesta energética *ad libitum* en 24 ± 10 % y 14 ± 5 %, respectivamente, y aumentó la respuesta BOLD a la recepción de chocolate en la corteza orbitofrontal derecha (obesidad) y en el putamen bilateral, la ínsula izquierda y la amígdala izquierda

(obesidad con diabetes). Redujo, además, la respuesta a la anticipación del chocolate en el grupo con diabetes (putamen bilateral, ínsula y amígdala izquierdas), pero no de forma significativa en el grupo con obesidad normoglucémica. La exendina 9-39 bloqueó en gran medida estos efectos, lo que apoya que dependen del receptor de GLP-1. No hubo diferencias entre condiciones en las escalas de hambre, plenitud, apetito, consumo prospectivo ni deseo de comer.

Hallazgos en agonismo dual GIP/GLP-1

Martin *et al.* (17) reportaron, en la semana 3, una reducción de 524,6 kcal en la ingesta *ad libitum* del almuerzo frente a placebo (IC 95 %: -648,1 a -401,0), junto con disminución del apetito, del antojo y de la reactividad ante alimentos, y disminución de la activación BOLD ante fotografías de alimentos con alto contenido de grasa y azúcar en la corteza orbitofrontal, la circunvolución frontal medial, la circunvolución del cíngulo y el hipocampo, sin cambio significativo en el contraste agregado de alimentos apetecibles. Kennedy *et al.* (18) reportaron, a la semana 18, una mayor pérdida de peso con tirzepatida (16,7 kg, aproximadamente 17 %) frente a placebo (8,3 kg, aproximadamente 8 %), junto con disminución de 10 de 12 puntuaciones de preferencia alimentaria y de 4 de 6 puntuaciones de antojo, cuya magnitud se correlacionó con la magnitud de la pérdida de peso.

Hallazgos en actividad endógena de GLP-1 posbariátrica

Tolbert *et al.* (19) encontraron que, a un porcentaje de pérdida de peso equiparado entre grupos, la cirugía metabólica y bariátrica se asoció con mayor

saciedad y menor hambre que la dieta hipocalórica, junto con un aumento aproximadamente doble del GLP-1 posprandial que se correlacionó con la plenitud ($r = 0,69$). Scholtz *et al.* (21) encontraron una menor activación cerebral hedónica —en corteza orbitofrontal, amígdala, núcleo caudado, núcleo accumbens e hipocampo— tras RYGB en comparación con banda gástrica y controles no operados, junto con concentraciones posprandiales más altas de GLP-1 y PYY tras RYGB y una pérdida de peso preoperatorio mayor (mediana 29,9 % frente a 23,1 %), con consumo similar de helado entre ambos grupos quirúrgicos. Goldstone *et al.* (20) mostraron que la supresión aguda de GLP-1, PYY y FGF19 mediante octreotida aumentó la activación BOLD del sistema de recompensa —incluido el núcleo accumbens— y el esfuerzo conductual por obtener alimento tras RYGB, un hallazgo que no se observó en el grupo de banda gástrica; el cambio de la señal BOLD se correlacionó con la supresión de PYY ($r = 0,56$) y mostró solo una tendencia con la de GLP-1 ($r = 0,45$; $p = 0,08$).

Hallazgos en la encuesta con agentes mixtos

Cheney *et al.* (22), en una encuesta retrospectiva de 98 participantes analizados en tratamiento con distintos agonistas del receptor de GLP-1, reportaron una mayor sintonía autopercebida con las señales de hambre (de 2,34 a 3,31 en una escala de 5 puntos) y una menor ingesta referida ante señales externas y emocionales, tras iniciar el tratamiento.

Síntesis estructurada por dominio de desenlace

La Tabla 3 compara los resultados por dominio de desenlace, instrumento, magnitud y precisión, e identifica los hallazgos discordantes.

Tabla 3. Síntesis estructurada por dominio de desenlace

Dominio	Estudios (estrato)	Instrumentos	Dirección y magnitud	Precisión	Hallazgos discordantes
Ingesta energética <i>ad libitum</i>	Friedrichsen (12), van Bloemendaal (16), Martin (17), Kennedy (18, reportado del ensayo de origen)	Buffet o comidas de laboratorio	Reducción en los cuatro: -35 %; -24 ± 10 % (obesidad) y -14 ± 5 % (DM2); -524,6 kcal; -856 kcal en almuerzo y cena	Solo Martin reporta IC 95 % (-648,1 a -401,0); n entre 15 y 114	Scholtz (21): sin diferencia de ingesta de helado entre RYGB y banda ($p = 0,54$)
Ingesta referida (diarios)	Farr 2019 (14), Farr 2016 (15)	Registro de dieta	Tendencia a menor ingesta (≈ 1640 frente a 1890; 1434 frente a 1782 kcal/día)	$p = 0,06$ y $0,07$; no significativas	Las dos tendencias no alcanzaron significación
Apetito, antojo y control de la	Friedrichsen (12), Farr 2019	EVA, CoEQ, FCI, FCQ-S, PFS, FPQ	Mejora del control, menor	Valores p entre $< 0,05$ y $< 0,006$;	van Bloemendaal (16): sin cambio

Dominio	Estudios (estrato)	Instrumentos	Dirección y magnitud	Precisión	Hallazgos discordantes
ingesta	(14), Farr 2016 (15), Martin (17), Kennedy (18)		antojo y menor apetencia en 5 estudios; Kennedy: 10 de 12 preferencias y 4 de 6 antojos	sin tamaños de efecto estandarizados	en hambre, plenitud, apetito ni deseo de comer
Gusto	Jensterle (13)	Taste Strips	Mejora del reconocimiento (+2,5 puntos)	IC 95 %: 1,7 a 3,3	—
fMRI-BOLD: respuesta a claves o a la recepción del alimento	Jensterle (13), Farr 2019 (14), Farr 2016 (15), van Bloemendaal (16), Martin (17)	BOLD con regiones de interés a priori o análisis de cerebro completo	Putamen ↓ (13); corteza orbitofrontal ↑ solo con ajuste por IMC (14); parietal inferior ↓ (15); recepción ↑ y anticipación ↓ (16); orbitofrontal, frontal medial, cíngulo e hipocampo ↓ ante alimentos hipergrasos e hiperazucarados (17)	Valores p; muestras de 15 a 101; sin IC 95 %	Dirección opuesta de la corteza orbitofrontal (↑ en 14 y 16 durante la recepción; ↓ en 17); el aumento en 14 depende del covariable
fMRI-BOLD tras cirugía bariátrica	Scholtz (21), Goldstone (20)	BOLD con regiones de interés a priori	Menor activación tras RYGB (21); aumento con octreotida solo tras RYGB (20)	n = 20–21 por grupo (21) y n = 7 (20)	El efecto de la octreotida se correlacionó con PYY y solo tendió con GLP-1
Peso corporal	Friedrichsen, Jensterle, Farr 2019, Martin, Kennedy, Tolbert, Scholtz	Pérdida porcentual	–9,9 % frente a –0,4 %; –5,7 % frente a +2,1 %; –2,7 % (placebo- sustraída); –3,8 % frente a –0,5 % (semana 3); ≈ –17 % frente a ≈ –8 %; 30,2 % frente a 14,6 % (1 año); 29,9 % frente a 23,1 %	Sin IC 95 % en la mayoría	Farr 2016 y van Bloemendaal: no evaluaron el cambio de peso por diseño (cursos cortos)

Nota: RYGB = bypass gástrico en Y de Roux; DM2 = diabetes tipo 2; EVA = escala visual analógica; las demás abreviaturas, como en la Tabla 1. Los datos de las personas delgadas de van Bloemendaal no se incluyen.

Los hallazgos discordantes se concentran en la neuroimagen. Una posible lectura, que los datos no permiten confirmar, es que la respuesta cerebral difiere según el momento evaluado: en los estudios que separaron anticipación y recepción del alimento (16), la exenatida redujo la respuesta anticipatoria y aumentó la respuesta a la recepción, mientras que los estudios con fotografías de alimentos informaron cambios en distintas regiones y direcciones. La dosis, la duración (de una infusión aguda a 20 semanas), el estado de diabetes y el método analítico (regiones a priori frente a cerebro

completo, con o sin covariables) también varían entre estudios.

Asociación entre neuroimagen o conducta de recompensa y peso corporal

En ningún estrato fue posible cuantificar una asociación formal entre el cambio en la actividad dopaminérgica y el cambio de peso, dado que ningún estudio incluyó una medida dopaminérgica directa (PET o líquido cefalorraquídeo). La evi-

dencia disponible es indirecta: las reducciones conductuales del antojo y la ingesta coocurrieron con la pérdida de peso en los ensayos farmacológicos más prolongados (12,13,18) y, en Kennedy *et al.* (18), la magnitud de la reducción del antojo se correlacionó con la de la pérdida de peso; en el estrato posbariátrico, la menor respuesta hedónica cerebral coincidió con una mayor pérdida de peso porcentual tras RYGB en comparación con banda

gástrica (21). Estas asociaciones no permiten inferir que el cambio de la recompensa preceda o medie la pérdida de peso.

Certeza de la evidencia

La Tabla 4 resume la certeza de la evidencia por dominio de desenlace y estrato, con las estimaciones de efecto y la justificación de cada degradación.

Tabla 4. Resumen de hallazgos y certeza de la evidencia (GRADE)

Desenlace y estrato (k)	Efecto estimado	Degradaciones GRADE	Certeza
Apetito, antojo e ingesta — agonistas selectivos (5)	Ingesta <i>ad libitum</i> −35 % (12) y -24 ± 10 % (16); menor antojo y mayor control de la ingesta; sin cambio en las escalas de van Bloemendaal	Sesgo: seria (−1), algunas preocupaciones en todos; desenlaces secundarios. Inconsistencia: seria (−1), constructos heterogéneos y un estudio sin cambio en las escalas	Baja (⊕⊕○○)
fMRI-BOLD — agonistas selectivos (4)	Cambios en putamen, corteza orbitofrontal, parietal, ínsula y amígdala, de dirección heterogénea	Sesgo: seria (−1). Inconsistencia: seria (−1), regiones y direcciones discordantes. Indirecta: seria (−1), no mide dopamina	Muy baja (⊕○○○)
Apetito, antojo e ingesta — tirzepatida (2)	−524,6 kcal en el almuerzo (IC 95 %: −648,1 a −401,0; semana 3); menor preferencia y antojo	Sesgo: seria (−1), desenlaces secundarios. Indirecta: seria (−1), no aísla GLP-1 del componente GIP	Baja (⊕⊕○○)
fMRI-BOLD — tirzepatida (1)	Menor activación ante alimentos hipergrasos e hiperazucarados en orbitofrontal, frontal medial, cíngulo e hipocampo	Sesgo: seria (−1). Inconsistencia: no evaluable (1 estudio). Indirecta: seria (−1). Imprecisión: seria (−1), un estudio	Muy baja (⊕○○○)
Respuesta de recompensa y hormonas — GLP-1 endógeno posbariátrico (3)	Menor respuesta hedónica tras RYGB; la octreotida la revierte (n = 7)	Sesgo: serio (ROBINS-I en dos estudios; inicia baja por diseño no aleatorizado). Inconsistencia: seria. Indirecta: seria (−1), PYY, ácidos biliares, anatomía. Imprecisión: seria (−1), n pequeño	Muy baja (⊕○○○)
Conducta alimentaria percibida — encuesta, agentes mixtos (1)	Mayor sintonía con hambre y saciedad; menor ingesta por señales externas y emocionales	Sesgo: serio (ROBINS-I; inicia baja por diseño observacional). Inconsistencia: no evaluable (1 estudio). Indirecta: seria (−1), autopercepción no validada. Imprecisión: seria (−1)	Muy baja (⊕○○○)

Nota: La certeza se refiere al grupo de desenlaces de recompensa, conducta ingestiva y neuroimagen, no a la eficacia glucémica. En «Degradaciones GRADE» solo se listan los dominios con juicio serio, no evaluable o distinto de «no seria»; los omitidos son no serios. Los ensayos aleatorizados inician con certeza alta y los estudios no aleatorizados con certeza baja; no se evaluó el sesgo de publicación por el número de estudios por estrato (k < 10). Ningún estudio empleó PET con trazadores del transportador de dopamina o del receptor D2, ni midió dopamina en líquido cefalorraquídeo.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática encontró que, en adultos con obesidad o sobrepeso, los agonistas selectivos del receptor de GLP-1 y el agonista dual GIP/GLP-1 tirzepatida reducen el apetito, el antojo y la ingesta energética *ad libitum* frente a placebo, con certeza baja. Los hallazgos de neuroimagen funcional muestran cambios en la actividad cortical y subcortical ante claves alimentarias, pero son heterogéneos en dirección y región, y la certeza es muy baja. Ningún estudio incluido empleó una medida dopaminérgica directa mediante PET o líquido cefalorraquídeo. Por tanto, los estudios incluidos

describen efectos sobre la conducta alimentaria y sobre la respuesta cerebral a alimentos, pero no permiten afirmar que estos efectos estén mediados por cambios en la neurotransmisión dopaminérgica.

Desde el punto de vista mecanístico, los hallazgos son compatibles con la descripción de que las neuronas de GLP-1 del núcleo del tracto solitario proyectan al área tegmental ventral y al núcleo accumbens, y que la activación del receptor de GLP-1 en estas regiones reduce la ingesta de alimentos apetecibles (4). La disminución de la disponibilidad del receptor D2 de dopamina descrita

en la obesidad (2) ofrece un marco plausible para esa hipótesis. Sin embargo, la señal BOLD es un indicador indirecto de actividad neuronal que no discrimina entre neurotransmisores, y las escalas de apetito y antojo y la ingesta energética son medidas conductuales no específicas de dopamina; ninguna de ellas permite atribuir un efecto a la vía dopaminérgica. Esto es coherente con que el único estudio incluido que bloqueó el receptor de GLP-1 (16) demostró dependencia del receptor de GLP-1, no de la dopamina. Además, la dirección discordante de los hallazgos de fMRI entre estudios —por ejemplo, un aumento de la activación orbitofrontal que solo emergió tras ajustar por el cambio de peso en un estudio (14), frente a una disminución de la activación parietal en otro (15) y una reducción de la respuesta anticipatoria con aumento de la respuesta a la recepción en un tercero (16)— sugiere que la ventana temporal, la dosis, el estado glucémico, el momento evaluado y el método analítico modifican sustancialmente la lectura de neuroimagen, y que estos hallazgos no deben interpretarse como una firma dopaminérgica unificada.

La comparación entre estratos obliga a precisar qué inferencia admite cada uno (Tabla 2). Los ensayos con agonistas selectivos permiten inferir un efecto causal del fármaco sobre el apetito y la ingesta, pero combinan exposiciones muy distintas, desde una infusión aguda hasta 20 semanas de tratamiento, y la mayoría evaluó la recompensa como desenlace secundario. En los estudios con tirzepatida, el efecto no puede atribuirse al GLP-1: el componente GIP, la mayor pérdida de peso y la dieta concurrente en uno de los estudios confunden la interpretación. La evidencia posbariátrica, aunque direccionalmente concordante con una menor respuesta hedónica tras RYGB, no permite atribuir este efecto al GLP-1 de forma aislada: la cirugía bariátrica modifica simultáneamente el PYY, los ácidos biliares, la anatomía digestiva y la fisiología del síndrome de vaciamiento rápido, y el experimento con octreotida de Goldstone *et al.* (20) sustenta un papel causal del conjunto de hormonas de saciedad, no del GLP-1 en particular; de hecho, la señal BOLD se correlacionó con la supresión de PYY y solo tendió a hacerlo con la de GLP-1.

En términos de impacto clínico, la consistencia de la reducción del apetito, del antojo y de la ingesta con los agonistas del receptor de GLP-1 respalda la plausibilidad de un componente de recompensa en la eficacia de estos fármacos para el manejo del peso, más allá de sus efectos homeostáticos. Sin embargo, esta lectura es una hipótesis: las reducciones de la ingesta y del antojo coocurrieron con la pérdida de peso en los ensayos más largos, pero los estudios no permiten establecer si el cambio en la

recompensa precede o media la pérdida de peso, y las medidas conductuales usadas no distinguen entre vías homeostáticas y hedónicas.

Esta revisión tiene limitaciones que deben considerarse al interpretar sus hallazgos. Primero, la búsqueda se restringió a PubMed/MEDLINE, ClinicalTrials.gov, LILACS y SciELO, y no incluyó otras bases contempladas en el protocolo registrado (Embase, Web of Science, PsycINFO, PsycArticles, CENTRAL, ICTRP ni preprints); además, no se conservó el número de registros por base ni de duplicados eliminados, lo que limita la reproducibilidad exacta de la búsqueda y puede haber excluido estudios relevantes, en particular de ciencias de la conducta. Segundo, tres informes potencialmente elegibles no pudieron recuperarse a texto completo por acceso restringido; por sus resúmenes, dos de ellos —estudios observacionales de semaglutida sobre adicción a la comida y alimentación emocional— probablemente cumplirían los criterios de elegibilidad, de modo que su ausencia introduce una posible fuente de sesgo de recuperación no cuantificable.

Tercero, la heterogeneidad clínica entre estratos de exposición impidió el metaanálisis, de modo que la síntesis narrativa estratificada no permite estimar una magnitud de efecto agrupada; la mayoría de los estudios reporta valores *p* sin intervalos de confianza ni tamaños de efecto estandarizados. Cuarto, la ausencia completa de estudios con PET de trazadores dopaminérgicos o con dopamina en líquido cefalorraquídeo constituye un vacío de la literatura disponible, no solo de esta revisión, y limita cualquier afirmación sobre modulación dopaminérgica directa; por la misma razón, el objetivo del protocolo de cuantificar la asociación entre la actividad dopaminérgica y el peso no pudo cumplirse. Quinto, en la mayoría de los ensayos los desenlaces de recompensa fueron secundarios o exploratorios, y los análisis de neuroimagen incluyeron muestras pequeñas, en particular en el estrato posbariátrico, lo que limita la precisión y contribuye a la certeza baja o muy baja asignada. Sexto, ROBINS-I se aplicó a dos estudios transversales para los que no fue diseñada, y el juicio global «algunas preocupaciones» de RoB 2 agrupa estudios con uno y con varios dominios afectados.

Como fortaleza, la revisión aplicó una estratificación explícita por tipo de exposición, evaluó el riesgo de sesgo con herramientas específicas para cada diseño y documentó la justificación de cada juicio, lo que permite distinguir qué inferencias son sostenibles para cada mecanismo de exposición al GLP-1. Los estudios futuros deberían medir la neurotransmisión dopaminérgica de forma directa

con PET, definir los desenlaces de recompensa como primarios y preespecificados, aislar el componente GLP-1 del agonismo dual y del entorno hormonal posbariátrico, y reportar tamaños de efecto con intervalos de confianza que permitan la síntesis cuantitativa.

En conclusión, los agonistas del receptor de GLP-1 reducen el apetito, el antojo y la ingesta energética en adultos con obesidad o sobrepeso, con certeza baja. Los cambios en la neuroimagen funcional son heterogéneos y de certeza muy baja, y la evidencia posbariátrica no permite atribuir los efectos al GLP-1 de forma aislada. Ningún estudio incluido midió la neurotransmisión dopaminérgica, por lo que los resultados no permiten afirmar que los efectos conductuales estén mediados por ella; esta pregunta requiere estudios con PET y desenlaces de recompensa preespecificados.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Material suplementario S1. Estrategia de búsqueda. Se ejecutaron las ecuaciones 1 y 2 del protocolo (CRD420261428458), en sintaxis de PubMed. Período de búsqueda: enero de 2000 a junio de 2026; idiomas: español e inglés.

Ecuación 1 (especificidad alta, búsqueda principal):

```
("Glucagon-Like Peptide 1"[MeSH] OR "GLP-1"[tiab] OR "GLP1"[tiab] OR "liraglutide"[tiab] OR "semaglutide"[tiab] OR "exenatide"[tiab] OR "dulaglutide"[tiab] OR "tirzepatide"[tiab] OR "GLP-1 receptor agonist*" [tiab]) AND ("Reward"[MeSH] OR "dopamin*" [tiab] OR "mesolimbic" [tiab] OR "nucleus accumbens" [tiab] OR "ventral tegmental area" [tiab] OR "striatum" [tiab] OR "reward system" [tiab]) AND ("Obesity"[MeSH] OR "Overweight"[MeSH] OR "obes*" [tiab] OR "body weight" [MeSH] OR "body mass index" [tiab] OR "BMI" [tiab]) AND ("humans" [MeSH]) NOT ("Review" [pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR "Systematic Review" [pt])
```

Ecuación 2 (sensibilidad alta, desenlace primario y población):

```
("GLP-1"[tiab] OR "GLP1"[tiab] OR "glucagon-like peptide-1" [tiab] OR "GLP-1 receptor agonist*" [tiab] OR "liraglutide"[tiab] OR "semaglutide"[tiab] OR "exenatide"[tiab] OR "dulaglutide"[tiab] OR "tirzepatide"[tiab]) AND ("dopamine" [MeSH] OR "dopaminergic" [tiab] OR "D2 receptor" [tiab] OR "dopamine receptor" [tiab] OR "dopamine transporter" [tiab]) AND ("food reward" [tiab] OR "food craving" [tiab] OR "food addiction" [tiab] OR "hedonic eating" [tiab] OR "anhedonia" [tiab] OR "impulsivity" [tiab]) AND ("humans" [MeSH]) NOT ("Review" [pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR "Systematic Review" [pt])
```

Los resultados de ambas ecuaciones se integraron y deduplicaron antes de su importación a la plataforma de cribado (289 registros); no se conservó el número de registros por base de datos.

Tabla S2. Informes no recuperados (n = 3) y excluidos a texto completo (n = 1)

Informe	Estado	Diseño y contenido según el resumen o el texto	Motivo
Meng et al., 2026. Diabetes Obes Metab 28:3285-3294. https://doi.org/10.1111/dm.70524	No recuperado	Estudio prospectivo de un brazo; semaglutida 1,0 mg semanal durante 24 semanas en 26 adultos con sobrepeso u obesidad; volumen de materia gris, fALFF y ReHo, y tareas cognitivas	Acceso restringido; por el resumen, no incluye medidas de recompensa alimentaria
Nicolau et al., 2024. J Addict Dis 42:535-543. https://doi.org/10.1080/10550887.2024.2315365	No recuperado	Estudio observacional pre-post; semaglutida durante 4 meses en 113 personas con obesidad; escala YFAS 2.0 de adicción a la comida	Acceso restringido; probablemente elegible
Nicolau et al., 2022. Physiol Behav 257:113967. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113967	No recuperado	Estudio observacional pre-post; semaglutida durante 3 meses en 69 personas con obesidad; comer emocional y antojos	Acceso restringido; probablemente elegible
Campos et al., 2023. Neurogastroenterol Motil 36(1):e14695. https://doi.org/10.1111/nmo.14695	Excluido a texto completo	Estudio observacional de 53 participantes con perfusión cerebral por marcaje de espín arterial y hormonas del apetito	La exposición no era GLP-1: el GLP-1 se midió como hormona sin diferencias entre grupos y no se analizó su asociación con los desenlaces cerebrales

Tabla S3. Riesgo de sesgo de los estudios aleatorizados y de medicina experimental (RoB 2). Juicio global y justificación por estudio (n = 8)

Estudio	Juicio global	Dominios con preocupaciones y justificación
Friedrichsen 2021	Algunas preocupaciones	D5: el desenlace primario fue el vaciamiento gástrico; el apetito y la ingesta eran secundarios y el CoEQ, exploratorio. D1 a D4 bajos: aleatorización por lista del patrocinador, doble ciego, 70 de 72 completaron, escalas protocolizadas
Jensterle 2025	Algunas preocupaciones	D1: no se describen la generación de la secuencia ni el ocultamiento. D2: simple ciego; los eventos gastrointestinales fueron mucho más frecuentes con semaglutida (93 % frente a 20 %) y pueden desenmascarar la asignación. D4: el fMRI se describe como exploratorio y con muestra pequeña. D5: el desenlace primario fue el reconocimiento del gusto. D3 bajo: 30 de 30 completaron
Farr 2019	Algunas preocupaciones	D1: secuencia y ocultamiento poco descritos. D2: riesgo de arrastre tras 5 semanas de escalada. D3: 20 de 28 completaron ambos períodos (~29 % de pérdida). D4: el hallazgo orbitofrontal solo emergió tras ajustar por IMC o peso. D5 bajo: el fMRI era el objetivo primario
Farr 2016	Algunas preocupaciones	D2: lavado variable (3 semanas a 3 meses) y posible arrastre. D3: 18 de 21 analizados por imágenes ausentes o de mala calidad. D4: los hallazgos de ínsula y putamen fueron análisis secundarios de volumen pequeño. D5: el desenlace de recompensa se presentó como secundario. D1 bajo: asignación por farmacia
van Bloemendaal 2015	Algunas preocupaciones	D1: el método de aleatorización y de ocultamiento no se describe en el texto principal, que remite a una publicación previa y a un archivo suplementario. D2: el cegamiento no se describe en el texto principal; lavado de al menos 1 semana sin evaluación del arrastre; las náuseas con exenatida podrían desenmascarar. D5: análisis de un estudio mayor (NCT01281228), con múltiples contrastes y regiones de interés. D3 y D4 bajos: 47 de 48 completaron; regiones a priori con corrección por comparaciones múltiples
Goldstone 2016	Algunas preocupaciones	D1: lista secuencial sin ocultamiento descrito. D2: cointervención asimétrica (insulina con octreotida en el brazo de fMRI) y posible arrastre. D3: muestras muy pequeñas (n = 9 en PRT; n = 7 en fMRI). D4 y D5 bajos: paradigmas establecidos y regiones a priori
Kennedy 2025	Algunas preocupaciones	D5: análisis secundario de un ECA con varios subtipos de preferencia y antojo sin ajuste por multiplicidad. D1 a D4 bajos
Martin 2025	Algunas preocupaciones	D5: cuestionarios de antojo y fMRI secundarios, sin ajuste por multiplicidad, y regiones rotuladas como exploratorias. D1 a D4 bajos: aleatorización estratificada, contraste principal ciego, 101 de 114 completaron

Nota: D1 = proceso de aleatorización; D2 = desviaciones de las intervenciones previstas (incluye el efecto de arrastre en diseños cruzados); D3 = datos de desenlace faltantes; D4 = medición del desenlace; D5 = selección del resultado reportado. Los dominios se evaluaron para el grupo de desenlaces de recompensa, conducta ingestiva y neuroimagen, no para la eficacia glucémica.

Tabla S4. Riesgo de sesgo de los estudios no aleatorizados (ROBINS-I). Juicio global y justificación por estudio (n = 3)

Estudio	Juicio global	Dominios con riesgo moderado o serio y justificación
Tolbert 2026	Serio	D1 serio: asignación a cirugía o dieta por preferencia del paciente y del cirujano, con confusión residual (desequilibrio basal de antojo, diferencias étnicas, actividad y nivel socioeconómico no medidos). D2 a D7 moderados: cohortes de voluntarios distintas; cointervenciones desiguales; pérdida diferencial a los 3 períodos (dieta n = 3; cirugía n = 9); desenlaces autoinformados abiertos; desenlaces de apetito secundarios. D3 bajo

Estudio	Juicio global	Dominios con riesgo moderado o serio y justificación
Scholtz 2014	Serio	D1 serio: asignación quirúrgica no aleatorizada, con más diabetes preoperatoria y mayor comorbilidad en RYGB. D2 serio: asignación autoseleccionada y criterios de inclusión que favorecen a quienes respondieron al tratamiento. D5 y D7 moderados: 61 de 83 en el análisis de fMRI; múltiples desenlaces secundarios sin corrección. D3, D4 y D6 bajos
Cheney 2025	Serio	D1 serio: sin controles ni ajuste por covariables; agentes, duración y diabetes no controlados. D2 serio: muestra de conveniencia con sobrerrepresentación de usuarios satisfechos. D6 serio: escalas no validadas, con puntuaciones previas y posteriores recogidas retrospectivamente en la misma encuesta. D3, D4, D5 y D7 moderados

Nota: D1 = confusión; D2 = selección de participantes; D3 = clasificación de la exposición; D4 = desviaciones de las intervenciones previstas; D5 = datos faltantes; D6 = medición del desenlace; D7 = selección del resultado reportado.

REFERENCIAS

- Iurilli MLC, Zhou B, Bennett JE, Di Cesare M, Lhoste VPF, Bilano V, et al. Heterogeneous contributions of change in population distribution of body mass index to change in obesity and underweight. *eLife*. 2021;10:e60060. <https://doi.org/10.7554/elife.60060>
- Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001;357(9253):354-357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03643-6)
- Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Clinical insight on semaglutide for chronic weight management in adults: patient selection and special considerations. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:4449-4461. <https://doi.org/10.2147/dddt.s365416>
- Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. *Endocrinology*. 2012;153(2):647-658. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1443>
- 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*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Higgins JPT, Eldridge S, Li T. Chapter 23: Including variants on randomized trials. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versión 6.5. Cochrane; 2024. Disponible en: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-23>
- 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*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: a product from the ESRC Methods Programme. Lancaster: Lancaster University; 2006. <https://doi.org/10.13140/2.1.1018.4643>
- Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020;368:l6890. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction —GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
- Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):754-762. <https://doi.org/10.1111/dom.14280>
- Jensterle M, Kovač J, Vovk A, Ferjan S, Battelino S, Battelino T, et al. Semaglutide and taste in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf278>
- Farr OM, Upadhyay J, Rutagengwa C, DiPrisco B, Ranta Z, Adra A, et al. Longer-term liraglutide administration at the highest dose approved for obesity increases reward-related orbitofrontal cortex activation in response to food cues: implications for plateauing weight loss in response to anti-obesity therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(11):2459-2464. <https://doi.org/10.1111/dom.13827>
- Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(5):954-965. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3874-y>
- van Bloemendaal L, Veltman DJ, ten Kulve JS, Groot PFC, Ruhé HG, Barkhof F, et al. Brain reward-system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is

- altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):878-886.
<https://doi.org/10.1111/dom.12506>
17. Martin CK, Carmichael OT, Carnell S, Considine RV, Kareken DA, Dydak U, et al. Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial. *Nat Med*. 2025. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03774-9>
 18. Kennedy SF, Knights A, Ravussin E, Sanchez-Delgado G, Nishiyama H, Qian HR, et al. Impact of tirzepatide treatment on participant-reported food craving and food preference: secondary analyses of a phase 1 randomised controlled trial in people with obesity with dietary restriction. *Diabetes Obes Metab*. 2025.
<https://doi.org/10.1111/dom.70063>
 19. Tolbert L, Borden S, Leskowitz J, Ramakrishnan R, Reid T, Krikhely A, et al. Prospective study of appetitive sensations after metabolic and bariatric surgery compared with low-calorie diet. *Obes Surg*. 2026. <https://doi.org/10.1007/s11695-025-08473-5>
 20. Goldstone AP, Miras AD, Scholtz S, Jackson S, Neff KJ, Pénicaud L, et al. Link between increased satiety gut hormones and reduced food reward after gastric bypass surgery for obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):599-609.
<https://doi.org/10.1210/jc.2015-2665>
 21. Scholtz S, Miras AD, Chhina N, Prechtel CG, Sleeth ML, Daud NM, et al. Obese patients after gastric bypass surgery have lower brain-hedonic responses to food than after gastric banding. *Gut*. 2014;63(6):891-902.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305008>
 22. Cheney C, Hunter K, Klein M. Impact of GLP-1 receptor agonists on perceived eating behaviors in response to stimuli. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2025;18:1345-1354.
<https://doi.org/10.2147/dms0.s488806>