

## Los post más interesantes del Blog de Mateu

### RESUMEN

Traemos a esta sección los comentarios realizados en el Blog de la redGDPS a dos interesantes artículos:

El primero de los post versa sobre una comunicación realizada durante el 60.º Congreso de la EASD, donde se presentó una guía conjunta para el manejo de las enfermedades hepáticas esteatósicas asociadas a disfunción metabólica (MASLD). Esta guía, desarrollada en colaboración con EASD, EASL y EASO, aborda estrategias para el diagnóstico y cribado de fibrosis hepática, recomendando el uso del FIB-4 y elastografía en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico. La guía enfatiza la importancia de un enfoque multidisciplinario en el manejo de MASLD y subraya los retos en el tratamiento avanzado, incluida la cirrosis.

El segundo comentario trata sobre la investigación actual en agonistas GLP-1, agonistas duales y triagonistas, han revolucionado el manejo de la obesidad, con fármacos como semaglutida (arGLP-1), tirzepatida (GLP-1/GIP) y retatrutide (GLP-1/GIP/glucagón) demostrando eficacia en pérdida de peso y control glucémico. Un algoritmo sugiere fármacos específicos según condiciones del paciente (enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño, enfermedad renal) y metas de pérdida de peso.

**Palabras clave:** obesidad, esteatosis hepática, análogos GLP-1, obesidad, tirzepatida.

**Keywords:** obesity, hepatic steatosis, arGLP-1, obesity, tirzepatide.

### EASD 2024. PRESENTACIÓN DE LA NUEVA GUÍA CONJUNTA PARA LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS ESTEATÓSICAS ASOCIADAS A DISFUNCIÓN METABÓLICA (MASLD)

Comentario del Dr. Joan Barrot de la Puente

*Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Jordi Nadal, Salt (Girona)*

Durante el 60.º Congreso de EASD que se ha celebrado en Madrid entre los días 9 y 13 de septiembre, tuvo lugar una mesa con la presentación de la nueva guía conjunta para el manejo de las enfermedades hepáticas asociadas a disfunción metabólica (MASLD). El consenso vino del trabajo de la EASD, de la European Association for the Study of Liver (EASL) y de la European Association for the Study of Obesity (EASO).

La Dra. Yki-Järvinen, profesora de Medicina en la Universidad de Helsinki, aborda los retos en la detección y el diagnóstico de la fibrosis hepática. Se discutieron las recomendaciones para el cribado de fibrosis mediante el FIB-4 y elastografía,

siendo útiles para excluir o confirmar fibrosis avanzada, la cual es predictiva de resultados hepáticos. No obstante, ningún marcador o puntuación ha alcanzado un AUC (*Area Under the Curve*, área bajo la curva) aceptable para sustituir la biopsia en la detección de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y fibrosis clínicamente significativa<sup>1</sup>.

Se recomienda medir FIB-4 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente en aquellos con síndrome metabólico (SM). Sin embargo, las pruebas actuales para detectar fibrosis carecen de especificidad, lo que podría aumentar las derivaciones innecesarias. Se sugiere seguir el algoritmo de cribado de fibrosis para tomar las decisiones adecuadas.

Las recomendaciones de cribado por distintas sociedades son:

1. **American Diabetes Association (ADA):** propone usar FIB-4 en adultos con DM2, en particular aquellos con obesidad o factores de riesgo cardiovascular.
2. **American Gastroenterological Association (AGA):** sugiere el cribado en todos los pacientes con DM2 y en aquellos con más de dos características del SM.
3. **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD):** recomienda derivar a los pacientes con un FIB-4 igual o superior a 1,3 y una elastografía mayor o igual a 8 kPa.

Análisis de clústers han identificado diferentes fenotipos de diabetes basados en edad, IMC, glucemia y autoanticuerpos. Solo los pacientes con resistencia a la insulina (SIRD, *severe insulin resistance diabetes*) muestran mayor riesgo de acumulación de grasa hepática<sup>2</sup>.

Es crucial identificar a los pacientes con DM2 y SM debido a su alto riesgo tanto de enfermedad cardiovascular (ECV) como hepática. Los componentes del SM no solo incrementan el riesgo cardiovascular, sino también el riesgo de enfermedad hepática<sup>3</sup>.

Finalmente, se subraya que la esteatosis hepática asociada a MASLD sigue estando subdiagnosticada, siendo muchas veces un hallazgo incidental.

El Dr. Michael Roden, director de Endocrinología y Diabetología en la Clínica Universitaria de Düsseldorf, presentó nuevas opciones de tratamiento para la MASLD, anteriormente conocida como NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico).

MASLD se define como la presencia de enfermedad hepática esteatósica (SLD, *Steatotic liver disease*) junto con uno o más factores de riesgo cardiometabólicos, y ausencia de consumo excesivo de alcohol.

Se recomienda la aplicación de estrategias de detección de fibrosis hepática no invasivas en personas con factores de riesgo cardiometabólico, enzimas hepáticas anormales y/o evidencia radiológica de esteatosis hepática, especialmente en presencia de DM2 u obesidad con factores de riesgo metabólicos adicionales.

En cuanto al manejo de MASLD en adultos, las recomendaciones incluyen modificación del estilo de vida (pérdida de peso, cambios en la dieta, ejercicio físico) y abstinencia del alcohol. Además, es crucial manejar adecuadamente las

comorbilidades, con el uso de terapias basadas en incretinas, como semaglutida o tirzepatida, en pacientes con DM2 u obesidad. La cirugía bariátrica es una opción viable en pacientes con MASLD y obesidad.

Para el tratamiento del MASH (esteatohepatitis metabólicamente asociada) en individuos sin cirrosis, pero con fibrosis significativa (estadio  $\geq 2$ ), se sugiere considerar el uso de resmetimor, que ha demostrado eficacia histológica en la esteatohepatitis y fibrosis, con un perfil de seguridad aceptable. Actualmente, no se recomienda ningún tratamiento farmacológico dirigido a MASH en estadios cirróticos.

La prevalencia de MASLD es elevada entre los pacientes con DM2, afectando al 66 % de estos. Una proporción significativa (15 %) de los afectados de MASH presenta fibrosis avanzada<sup>4</sup>.

Todos los estadios histológicos de la enfermedad del MASLD se asocian con un aumento progresivo de la mortalidad general (MCC), siendo el cáncer extrahepático y la cirrosis las principales causas de muerte, mientras que las contribuciones de la ECV y el carcinoma hepatocelular son menos significativas<sup>5</sup>.

En el estudio EMPA-REG, el 84 % de los participantes tenían un alto riesgo de esteatosis y el 23 %, riesgo de fibrosis avanzada. La empagliflozina ha mostrado capacidad para reducir la esteatosis, pero no la fibrosis, en pacientes con DM2 y ECV. Las mejoras en los resultados cardiorrenales y la mortalidad asociadas con empagliflozina parecen ser independientes del riesgo de esteatosis y fibrosis<sup>6</sup>.

El objetivo del tratamiento de MASLD es lograr un beneficio clínicamente significativo. Dadas las múltiples conexiones entre MASLD y las comorbilidades cardiometabólicas, se recomienda un enfoque multidisciplinario para abordar todos los componentes y mejorar los resultados tanto hepáticos como extrahepáticos<sup>7</sup>.

Se presenta el algoritmo de manejo del estilo de vida para MASLD: se debe recomendar una pérdida de peso inducida por terapia conductual y dietética: una reducción sostenida del 5 % para disminuir la grasa hepática, del 7-10 % para mejorar la inflamación hepática y más del 10 % para mejorar la fibrosis.

Mejorar la calidad de la dieta es esencial para reducir el daño hepático, evaluado mediante pruebas histológicas o no invasivas. Se debe fomentar la actividad física y el ejercicio regular como parte integral del manejo.

El tratamiento para la MASLD está basado en un enfoque multidisciplinario centrado en el paciente que incluye tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas:

1. Dado que MASLD está estrechamente vinculada a la obesidad y la DM2, la **cirugía bariátrica** puede considerarse como una opción por los beneficios hepáticos a largo plazo, además de promover la remisión de la DM2 y mejorar los factores de riesgo cardiometabólicos.
2. La MASLD suele estar acompañada de **dislipidemia aterogénica, por lo que el tratamiento con estatinas es esencial** para la prevención de eventos cardiovasculares. Las estatinas han demostrado ser seguras en pacientes con MASLD, sin aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. No obstante, se ha observado que muchos de estos pacientes no reciben tratamiento con estatinas de forma adecuada, lo que subraya la necesidad de mejorar su prescripción en esta población.
3. Los adultos con MASLD no cirrótico y con fibrosis hepática significativa (estadio  $\geq 2$ ) deberían considerar el tratamiento con **resmetirom**. Este fármaco ha mostrado eficacia en mejorar tanto la esteatohepatitis como la fibrosis en ensayos de fase III, con un perfil de seguridad favorable.
4. Aunque los ensayos de fase III aún no han demostrado formalmente una mejora histológica en MASH, los **arGLP-1** podrían ofrecer beneficios hepáticos indirectos mediante la pérdida de peso sustancial que inducen. Sin embargo, estos fármacos no están recomendados actualmente como terapias dirigidas específicamente a MASH. Pese a ello, son seguros para su uso en pacientes con MASH, incluida la cirrosis compensada, y se deben utilizar en sus indicaciones aprobadas, es decir, para el tratamiento de DM2 y obesidad, con beneficios en los resultados cardiometabólicos.
5. La **pioglitazona** es segura para su uso en adultos con MASH no cirrótico, pero, al igual que los arGLP-1, carece de evidencia sólida de eficacia histológica en ensayos de fase III. Por lo tanto, no se puede recomendar específicamente como tratamiento para MASH.
6. **No** hay suficientes evidencias para recomendar los **iSGLT-2** o la **metformina** como tratamientos dirigidos a MASH.

Sin embargo, ambos son seguros en pacientes con MASLD y deben utilizarse para sus respectivas indicaciones: DM2, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

7. **Los coagonistas de incretina (tirzepatida)** han demostrado mejorar las características histológicas de MASLD, pero su efecto sobre la fibrosis hepática no ha sido concluyente. Aun así, son útiles en el manejo de las comorbilidades metabólicas asociadas a MASLD.
8. En conclusión, el manejo de MASLD debe centrarse en un enfoque multidisciplinario, con especial énfasis en el paciente y en la optimización del tratamiento para sus comorbilidades cardiometabólicas. A pesar de los avances, la falta de terapias aprobadas específicamente para MASH en etapas avanzadas como la cirrosis sigue siendo un desafío, lo que refuerza la importancia de las intervenciones tempranas.

El Dr. Frank Tacke, de la Universidad de Berlín, abordó la enfermedad hepática terminal asociada a MASLD, destacando la importancia de prevenir complicaciones hepáticas. La fibrosis se identifica como el principal factor determinante de complicaciones hepáticas, como cirrosis, carcinoma hepatocelular, descompensación y muerte<sup>8</sup>.

El tratamiento de MASLD se basa en la modificación del estilo de vida, incluyendo pérdida de peso, dieta, ejercicio y abstinencia de alcohol. Además, es esencial optimizar la terapia de las comorbilidades, como el uso de arGLP-1 para tratar la DM2 y la obesidad, y la cirugía bariátrica en casos seleccionados. No existen terapias específicas recomendadas para tratar la cirrosis asociada a MASLD en la actualidad.

Las estrategias de pérdida de peso son menos efectivas en la enfermedad hepática terminal debido al riesgo de desarrollar sarcopenia o una obesidad sarcopénica. En caso de cirrosis descompensada, debe considerarse el trasplante hepático, con una evaluación cuidadosa<sup>9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ali Y, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023.
2. Zaharia, et al., Lancet Diabetes Endocrinol., 2019.
3. Shang Y, et al., Diabetes Care, 2024.
4. Younossi, et al., Clin Gastroenterol Hepatol., 2024.
5. Simon, et al., Gut, 2021.
6. Kahl S, et al., Diabetes Obes Metab., 2022.
7. Huttasch M, et al., Metabolism, 2024.
8. Sanyal AJ, et al., N Engl J Med., 2021.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031

### AGONISTAS, DUALES Y TRIAGONISTAS. PROPUESTA DE ALGORITMO PARA EL MANEJO DE LA OBESIDAD

Comentario de Carlos Hernández Teixidó

Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Burguillos del Cerro, Badajoz

Desde hace años venimos viendo cómo la investigación en el manejo de la obesidad ha dado un vuelco y consigue pérdidas de peso clínicamente relevantes. Actualmente, contamos en nuestro medio con dos grupos farmacológicos para el tratamiento de la DM2 y la obesidad, los arGLP-1 y el dual GLP-1/GIP, sin embargo, llegarán en un futuro no muy lejano, los triagonistas (retatrutide) o la combinación de arGLP-1 con análogos de la amilina (CagriSema).

El artículo que hoy comentamos (“GLP-1 single, dual, and triple receptor agonists for treating type 2 diabetes and obesity: a narrative review”) proporciona una revisión exhaustiva de los arGLP-1 y sus variantes duales y triples, centrándose en su aplicación terapéutica para la DM2 y la obesidad. Es un magnífico artículo de revisión para cualquiera que tenemos especial gusto por la DM2 y la obesidad. Lo interesante, además del artículo, radica en el algoritmo de manejo de la obesidad que los autores proponen y que nosotros le resumiremos.

En personas con DM2 el efecto incretina está disminuido, afectando negativamente a la secreción de insulina (INS) y la regulación de la glucosa. Aunque la secreción de GLP-1 no se ve afectada, existe un deterioro en la función de este sistema hormonal. Los arGLP-1 mejoran la secreción de INS, reducen la resistencia a la misma y disminuyen las fluctuaciones posprandiales de glucosa, lo que contribuye al control general de la glucosa en sangre. Además, el GLP-1 también actúa como un potente regulador del apetito y el comportamiento alimentario. Los estudios en humanos han demostrado que los arGLP-1 reducen significativamente el apetito y la ingesta de alimentos, además de aumentar la sensación de saciedad. Este mecanismo es fundamental para el manejo de la obesidad, especialmente en combinación con modificaciones en el estilo de vida (MEV).

Los arGLP-1 disponibles actualmente se dividen en agentes de acción corta y larga, que se administran mediante inyecciones subcutáneas. Entre los agentes de acción prolongada destacan liraglutida (LIRA), dulaglutida (DULA) y semaglutida (SEMA), que muestran una mayor eficacia en la reducción de HbA1c y el control del peso en comparación con los agentes de acción corta. SEMA, en particular, ha demostrado ser más eficaz que otros agonistas a la hora de reducir la glucemia y el peso. Además, los arGLP-1 han mostrado beneficios cardiovasculares (CV), incluyendo la reducción

de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). La investigación reciente ha llevado al desarrollo de agonistas duales y triples que combinan la acción de arGLP-1 con otros receptores, como el GIP y el glucagón. Estos agentes ofrecen una mayor eficacia en el control de la glucemia y la pérdida de peso.

Tirzepatida (TIRZE) es un agonista dual que combina los efectos del GLP-1 y del GIP, mejorando el control glucémico y la pérdida de peso de las personas con DM2 y con obesidad. Los estudios han mostrado reducciones notables en los niveles de HbA1c y una pérdida de peso de hasta un 22,5%, lo que lo convierte en una opción terapéutica ciertamente interesante. TIRZE no cuenta por el momento con estudios de superioridad CV.

Retatrutide (RETA) es un agonista triple en desarrollo que combina los efectos de GLP-1, GIP y glucagón. Los ensayos clínicos (ECA) han demostrado que este agente es altamente eficaz en la reducción de los niveles de HbA1c y la pérdida de peso, con una pérdida de peso de hasta un 24% en algunos estudios. Como comentábamos, este artículo aporta una propuesta de algoritmo para el manejo farmacológico de la obesidad. En él incluyen fármacos orales e inyectables, algunos ya comercializados y otros inmersos aún en investigación clínica, pero con resultados esperanzadores.

Si el paciente con obesidad presenta esteatosis hepática, los autores recomiendan Pemvidutide o Survodutide (no comercializados). Si el paciente tiene enfermedades CV (ECV) previas recomiendan el uso de SEMA; y si el paciente presenta apnea del sueño, recomiendan TIRZE.

En pacientes con obesidad y DM2, si tienen enfermedad renal crónica (ERC), deberá emplearse el uso de SEMA o CAGRISEMA. Pero en aquellos que no tengan ERC, se dividirá entre un objetivo de pérdida de peso de menos del 15%, donde se usará SEMA, LIRA u otros no comercializados (Orforglipron, Survodutide, Danuglipron...); y un objetivo de más del 15%, donde primaremos TIRZE u otros no comercializados como RETA o CagriSema.

En aquellos pacientes que no tengan ninguna de las condiciones previas y además no tengan DM2, se dividirá entre objetivos de menos de 15% de pérdida, donde se usará SEMA o

LIRA (y otros tampoco comercializados); y un objetivo de más del 15 % de pérdida, donde se recomienda el uso de TIRZE, RETA o CagriSema.

Desde luego, un artículo interesante de revisión sobre el presente y futuro de los arGLP-1, duales y triagonistas. Estaremos pendientes de resultados y de aprobaciones de nuevas moléculas para el manejo farmacológico.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Alfaris N, Waldrop S, Johnson V, Boaventura B, Kendrick K, Stanford FC. GLP-1 single, dual, and triple receptor agonists for treating type 2 diabetes and obesity: a narrative review. *EClinicalMedicine*. 2024 Aug 30;75:102782. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102782. PMID: 39281096; PMCID: PMC11402415.
2. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37366315.