



**DESENLACES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A
DISFUNCIÓN METABÓLICA TRATADOS CON AGONISTAS DEL RECEPTOR
GLP 1: UNA REVISIÓN DE ALCANCE**

**KAREN MARGARITA ÁLVAREZ ARIZA
VIVIANA ANGÉLICA SANDOVAL SÁNCHEZ**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 2025



**DESENLACES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A
DISFUNCIÓN METABÓLICA TRATADOS CON AGONISTAS DEL RECEPTOR
GLP 1: UNA REVISIÓN DE ALCANCE**

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por:

KAREN MARGARITA ÁLVAREZ ARIZA

karen.alvarez@urosario.edu.co

VIVIANA ANGÉLICA SANDOVAL SÁNCHEZ

viviana.sandoval@urosario.edu.co

Tutor metodológico

MARÍA CRISTINA OSPINA MEDINA

Docente Universidad CES / Universidad del Rosario

mcospina@ces.edu.co

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 2025



La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.



TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	6
ABSTRACT	8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	11
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 EL HÍGADO Y SU ANATOMÍA	14
2.2 BIOLOGÍA CELULAR HEPÁTICA	15
2.3 FISIOLÓGÍA HEPÁTICA Y METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS	16
2.4 NUEVA NOMENCLATURA EN ENFERMEDAD HEPÁTICA	18
2.5 ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA (MASLD).....	19
2.5.1 Enfoque diagnóstico	20
2.5.2 Enfoque terapéutico	21
2.6 AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP1	25
2.6.1 Mecanismo de acción.....	25
2.6.2 Usos terapéuticos actuales	27
2.7 PERSPECTIVA EN EL USO DE GLP1 EN MASLD	28
3. OBJETIVOS	32
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	32
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4. METODOLOGÍA	33
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	33
4.2 POBLACIÓN Y CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	33
4.2.1. Criterios de inclusión	33
4.2.2. Criterios de exclusión.....	33
4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	34
4.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	34



4.4.1	Revisión de títulos.....	35
4.4.2	Revisión de resumen/abstract	36
4.4.3	Revisión completa del texto	36
4.5.	EXTRACCIÓN DE DATOS	37
5.	RESULTADOS	38
6.	DISCUSIÓN.....	42
7.	CONCLUSIONES.....	44
8.	CONFLICTOS DE INTERÉS.....	45
9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	45
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
11.	ANEXOS.....	52



RESUMEN

Introducción: En los últimos años, se ha descubierto que los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 RAs), utilizados en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad, también pueden aportar beneficios clínicos en personas con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD). Entre los efectos observados, se destaca la reducción del riesgo de progresión a cirrosis, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular. No obstante los estudios han sido limitados, y aún se requiere mayor investigación para establecer los desenlaces que permitan optimizar las estrategias de tratamiento en pacientes con MASLD (1). **Objetivo:** Describir los desenlaces clínicos asociados al uso de agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), y antecedente de diabetes tipo 2 y/o obesidad. **Metodología:** Se realiza una revisión de alcance en la que se resume la evidencia acerca de los beneficios clínicos descritos en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) tratados con agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 RAs). Se incluyeron estudios descriptivos, estudios observacionales, ensayos clínicos, reportes de casos, y revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 5 años, realizadas en idioma inglés o español. En la búsqueda de la literatura incluimos términos como MASLD (Esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica), NAFLD (Hígado graso no alcohólico), GLP-1 RAs (agonistas del receptor de glucagón-like-peptide-1), Diabetes, Obesidad, y adulto. La información se recopiló en una matriz que contiene los resultados encontrados. **Resultados.** En esta revisión de alcance se evaluaron 18 artículos, de los cuales solo 9 fueron seleccionados para análisis de datos. Dentro de los estudios incluidos se encontraron 1 metaanálisis, 4 ensayos clínicos aleatorizados controlados, 1 estudio de cohorte retrospectiva, 3 estudio de cohorte prospectiva. En un metaanálisis reciente se encontró que el uso de GLP1 demostró tener efectos en el contenido de la grasa hepática, el IMC y la circunferencia abdominal en pacientes con Enfermedad del hígado graso no alcohólico. Ensayos clínicos realizados con Liraglutida administrada a dosis gradual demostraron tener una reducción de grasa hepática, de parámetros cardiometabólicos y de marcadores no invasivos de grasa y lesión hepática que están asociados a la progresión de la fibrosis hepática. **Discusión.** El 88% de los estudios evaluados arrojó un desenlace positivo en la Esteatopatía hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) tras la administración de GLP 1-RAs. Los beneficios en los



pacientes con MASLD se establecieron por la detección de la reducción del contenido graso en el hígado, así como en el perfil lipídico, los niveles de transaminasas, triglicéridos y hemoglobina glicosilada, además de que parecen revertir las alteraciones histológicas e inmunológicas asociadas a la enfermedad.

Palabras clave

Agonistas del receptor GLP-1, Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), Agonistas del receptor de glucagón-like-peptide-1 (GLP-1 RAs), Hígado graso no alcohólico NAFLD, Diabetes, Obesidad.



ABSTRACT

Introduction: In recent years, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), used in patients with type 2 diabetes and obesity, have been found to provide clinical benefits in individuals with metabolic dysfunction-associated liver disease (MASLD). Among the observed effects, a reduction in the risk of progression to cirrhosis, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma stands out. However, studies have been limited, and further research is still required to establish clinical outcomes and optimize treatment strategies for patients with MASLD (1).

Objective: To describe the clinical outcomes associated with the use of GLP-1 receptor agonists in patients with metabolic dysfunction-associated hepatic steatosis (MASLD) and a history of type 2 diabetes and obesity. **Methodology:** We conducted a scoping review summarizing the evidence on the clinical benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in patients with metabolic dysfunction-associated liver disease (MASLD). This review included descriptive studies, observational studies, clinical trials, case reports, and systematic reviews published in the last five years, in English or Spanish. The literature research included terms such as MASLD (metabolic dysfunction-associated hepatic steatosis), NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), GLP-1 RAs (glucagon-like peptide-1 receptor agonists), diabetes, obesity, and adults. The information was compiled into a matrix summarizing the outcomes found. **Results.** This scoping review evaluated 18 articles, of which only 9 were selected for data analysis. Among the studies included, there was 1 meta-analysis, 4 randomized controlled trials, 1 retrospective cohort study, and 3 prospective cohort studies. A recent meta-analysis found that GLP-1 use had effects on liver fat content, BMI, and abdominal circumference in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical trials using liraglutide, administered in a gradual dosing regimen, demonstrated reductions in liver fat, cardiometabolic parameters, and non-invasive markers of fat accumulation and liver injury, which are associated with the progression of liver fibrosis. **Discussion.** A total of 88% of the evaluated studies reported positive outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) following the administration of GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs). The benefits in MASLD patients were observed through reductions in liver fat content, lipid profile improvements, and decreased levels of transaminases, triglycerides, and glycated hemoglobin. Additionally, GLP-1 RAs appear to reverse the histological and immunological alterations associated with the disease.



Keywords

GLP-1 receptor agonists, Metabolic dysfunction-associated liver disease (MASLD), Glucagon-like-peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), Non-alcoholic fatty liver disease NAFLD, Diabetes, Obesity.



1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad hepática crónica es la 10^o causa de muerte en todo el mundo (1), ha aumentado su incidencia a nivel global (2) y se prevé que continúe en aumento.

Cuando hablamos de enfermedad hepática crónica, existen diversas patologías incluidas: la hepatitis B crónica, la hepatitis C, la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), antes conocida como esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) y la enfermedad hepática alcohólica.

La esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) es una patología en la cual hay infiltración grasa del hígado a consecuencia de enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes, triglicéridos elevados e hipertensión y su presentación más grave, es la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), en la cual se evidencian cambios necro-inflamatorios a nivel histológico. Estas entidades pueden progresar a cirrosis y hepatocarcinoma.

La esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) es una patología cuya incidencia ha venido en aumento en relación con los hábitos alimenticios y de vida a nivel global (2)(3), por lo que se vuelve un reto en salud hacer la prevención terciaria con el fin de evitar el desenlace de cirrosis y hepatocarcinoma. Una vez que la esteatosis hepática progresa a cirrosis, el tratamiento eleva su costo y la calidad de vida del paciente se deteriora considerablemente.

Teniendo en cuenta que la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica es una afección cuya prevalencia es cada vez más alta, y teniendo en cuenta su vínculo con la obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión y otros trastornos metabólicos, es posible considerar que el manejo de MASLD requiere enfoques terapéuticos eficaces que aborden tanto los factores hepáticos como los metabólicos subyacentes. Es por esto que en este contexto los agonistas del receptor GLP-1 han surgido como una potencial opción para el tratamiento de esta patología, esto debido a sus efectos en la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la glucosa plasmática y la pérdida de peso; estos medicamentos, si bien su uso principal se asocia al tratamiento de la diabetes tipo 2, han mostrado resultados y



beneficios al ayudar a reducir el contenido graso hepático y a mejorarlos parámetros metabólicos (4).

A pesar de lo anterior, la literatura y la evidencia clínica relacionada con el uso de agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con MASLD, especialmente en cuanto a datos a largo plazo donde se aborde la progresión de la enfermedad hepática hacia etapas más avanzadas son escasas(5), por lo que se considera importante generar estudios en el tema, de manera que sea posible robustecer el conocimiento que se tiene de la forma en la que el uso de agonistas del receptor GLP-1 funciona en pacientes que presentan MASLD y cómo esto puede o no ser beneficioso para ellos.

Asimismo, si bien los agonistas del receptor GLP-1 han mostrado resultados favorables en cuanto a la reducción de la grasa hepática, la mejora a la sensibilidad a la insulina, la pérdida de peso, además, es posible considerar que el efecto que tienen sobre la inflamación hepática, la fibrosis y la resolución de la esteatohepatitis no se encuentra completamente estudiado, por lo que es otro punto respecto al que valdría la pena generar conocimiento(5).

Es por estas razones que podría ser valiosa la realización de investigación que proporcione evidencia respecto a los efectos que tiene el uso de agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica, además de generar artículos y textos donde se recopilen estos hallazgos, lo anterior teniendo en cuenta un enfoque en los resultados clínicos más relevantes, por ejemplo, la resolución de la esteatohepatitis, la prevención de la progresión a cirrosis y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

1.2. JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta que la enfermedad hepática más prevalente a nivel mundial es la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), antes conocida como esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), es posible considerarla como un problema de salud pública que debe ser abordado y visibilizado debido a que se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente por su estrecha relación con otras condiciones como la obesidad, la diabetes tipo 2 y los trastornos lipídicos(6).



Esta patología, que va desde la esteatosis hepática simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y la fibrosis hepática, es considerada como particularmente preocupante debido a la posibilidad de evolucionar progresivamente a otras patologías más complejas como la cirrosis y el hepatocarcinoma cuando no es tratada en sus primeros estadios (7).

Se calcula que la prevalencia de la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) está presente en aproximadamente el 25.94% de la población mundial, siendo más frecuente encontrarla en la población hispana, seguida por la población blanca, donde se estima que en los países occidentales su prevalencia alcanza el 20-30% (7). Particularmente en el contexto colombiano, se estima que un aproximado de 15 millones de personas tienen hígado graso en cualquier fase, 3 millones tendrían esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y aproximadamente 600.000 personas podrían desarrollar fibrosis de estadios 1-3 en un lapso de tres años, de las cuales un 20% aproximado llegar a desarrollar cirrosis como consecuencia (6).

Tradicionalmente, los agonistas del receptor GLP-1 se han empleado para tratar la diabetes tipo 2 y la obesidad, sin embargo, en años recientes han surgido como una alternativa terapéutica con gran potencial en el tratamiento de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica. No solo se ha encontrado que estos medicamentos potencian el control de la glucosa en sangre, sino que también se le han vinculado ventajas respecto a la reducción de la grasa hepática, la inflamación y los parámetros metabólicos de la enfermedad. No obstante, a pesar de que los estudios preliminares han demostrado resultados favorables, aún persiste una falta de consenso y poca evidencia sólida sobre qué tan efectivo y/o seguro en pacientes con MASLD, así como sobre cuál es el impacto que tienen en la resolución de la esteatohepatitis y la mejora de la fibrosis hepática (8).

Teniendo en cuenta lo anterior, y en vista de que esta patología se describe como un problema de salud pública al que es necesario darle visibilidad, además de que una posible solución se podría encontrar en los agonistas del receptor GLP-1, el presente trabajo de revisión de alcance considera de especial relevancia investigar y describir cuáles son los desenlaces clínicos observados en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) con el uso de agonistas del receptor de glucagón-like-peptide-1 (GLP-1 RAs), además de los



beneficios que esto podría tener a partir de la literatura existente relacionada con el tema.

Esto con el fin de que el conocimiento generado y la recopilación de este, que es lo que se propone con la presente investigación, puedan influir en las pautas terapéuticas y en la integración de los agonistas del GLP-1 como una estrategia efectiva para el manejo de la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica, de manera que se busque priorizar la mejora de la calidad de vida de los pacientes y eventualmente se pueda disminuir la carga de la enfermedad a nivel global.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los desenlaces en el curso de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica en pacientes adultos con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad tratados con agonistas del receptor de glucagón-like-peptide-1 (GLP-1)?



2. MARCO TEÓRICO

2.1 EL HÍGADO Y SU ANATOMÍA

El hígado es un órgano esencial y multifuncional, encargado de numerosos procesos metabólicos como la absorción, síntesis, almacenamiento y regulación de lípidos, carbohidratos, proteínas y vitaminas, mantiene los niveles de glucosa en sangre, contribuye a la regulación del volumen sanguíneo, apoya el sistema inmunológico, es el principal órgano encargado de la detoxificación de los xenobióticos, y cuenta con funciones endocrinas secretoras y excretoras (10).

Es un órgano de gran tamaño siendo el segundo órgano más grande del cuerpo humano. Se describe como un órgano macizo con un peso oscilante entre 1,2 a 1,8 kg, el cual se puede dividir por el ligamento falciforme en lóbulos derecho e izquierdo, en 4 secciones según las cisuras que lo componen, o en 8 segmentos según la distribución de los sistemas venoso hepático y portal. Su ubicación se encuentra adyacente al reborde costal derecho, cubierto por los arcos costales y sujeto a la pared abdominal por los ligamentos redondo, suspensorio, coronales y triangulares, hepatogástrico y hepatoduodenal.

Su irrigación es dada por la vena porta en un 75% y por la arteria hepática en el 25% restante (11). El sistema venoso hepático está conformado por la vena porta y las tres venas hepáticas derecha media e izquierda hacia la Vena Cava Inferior (12). Se encuentra inervado por los plexos nerviosos hepáticos, y fibras simpáticas y parasimpáticas de los plexos nerviosos celíacos y vagales.

El sistema biliar hepático conformado por las vías biliares intrahepáticas, sistemas colectores y colédoco, se encarga de excretar la bilis del hígado hacia el duodeno por la ampolla de Vater (17).

El lobulillo hepático constituye la unidad estructural del hígado la cual contiene la tríada portal conformada por ramas de la arteria hepática, del conducto biliar y de la vena porta.

A nivel funcional el hígado está constituido por dos tipos de estructuras celulares, las células parenquimatosas o hepatocitos y las no parenquimatosas como lo son las células epiteliales del conducto biliar, células endoteliales, células de Kupffer y las estrelladas hepáticas (19).



2.2 BIOLOGÍA CELULAR HEPÁTICA

Los hepatocitos son las células primarias del hígado, constituyendo la población celular más prevalente en el tejido hepático. Tienen un tamaño de aproximadamente de 20 a 30 μm , y cuentan con un promedio de vida de 200-300 días. Estas células son encargadas de realizar múltiples funciones hepáticas, según Gong (14), una de las funciones principales del hepatocito son el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, la desintoxicación y la activación de células inmunitarias para mantener la homeostasis hepática. Adicionalmente, los hepatocitos tienen la capacidad de actuar en la cascada inflamatoria liberando mediadores y expresando moléculas que contribuyen a la respuesta inflamatoria (14). También participan en la respuesta de fase aguda, produciendo proteínas defensivas durante situaciones de estrés como la isquemia o el trauma (15).

Dada su relevancia en la fisiología hepática los hepatocitos se encuentran dispuestos de forma tal que les permite metabolizar las moléculas desde el sistema venoso hacia la circulación sistémica. Su unidad la conforman alrededor de 15-25 hepatocitos los cuales se distribuyen en 3 zonas diferentes, lo que garantiza una mejor funcionalidad según su ubicación. Los hepatocitos de la zona 1 cuentan con enzimas que permiten procesos como la gluconeogénesis o el metabolismo de la urea. En la zona 2 predomina la expresión de genes que codifican la secreción de hepcidina preservando la conservación de hierro sistémico. Asimismo los hepatocitos ubicados en la zona 3 están encargados de la glicolisis y el metabolismo de los xenobióticos (16).

Por su parte las células estrelladas en estado inactivo almacenan grasas y vitamina A en gotitas de lípidos y en estado activo se convierten en miofibroblastos encargándose de la disposición y organización del colágeno, proteoglicano y glucoproteínas adherentes en el hígado lesionado, (16). (proceso implicado en la cicatrización hepática en el surgimiento de la cirrosis hepática) (13).

Dentro de la población celular hepática también encontramos las células de los conductos biliares o colangiocitos, las cuales cuentan con tamaños variables, y una estructura celular que les permite ser resistentes a los diferentes compuestos tóxicos que transitan por los conductos biliares (16).



Las células de Kupffer cumplen la función de macrófagos hepáticos, encargados de actuar ante patógenos a través de la secreción de mediadores inflamatorios, y de la generación de un aumento en la actividad ante las agresiones químicas, infecciosas, inmunitarias o en procesos en la cicatrización de lesiones hepáticas, cumpliendo así funciones proinflamatorias y antiinflamatorias (13).

En cuanto a las células endoteliales forman una matriz fenestrada en el lumen sinusoidal que permite el intercambio del intercambio de proteínas y demás partículas.

Dentro del 20% de la población celular hepática se encuentran las células endoteliales de los sinusoides hepáticos, estructuras caracterizadas por contar con paredes celulares con alta permeabilidad permitiendo en intercambio con el endotelio y el metabolismo de nutrientes. Adicionalmente se caracterizan por producir elementos claves de la cascada inflamatoria como prostaglandinas, ILS-6, interferón, TNF- α y endotelina (16).

En la población celular hepática también encontramos las células o linfocitos NK (*natural killer*) del hígado, las cuales cumplen su función inmunológica al contar con la capacidad de eliminar células infectadas o tumorales y ser citotóxicas (16).

2.3 FISIOLÓGÍA HEPÁTICA Y METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

Una de las funciones más críticas que le son atribuidas al hígado, es el metabolismo de los macronutrientes, el metabolismo de la glucosa y la activación de las vías gluconeogénicas (13).

Desde la circulación sistémica ingresa la molécula de glucosa al sistema hepático, específicamente al hepatocito a través de uno de los transportadores presentes en la membrana celular (transportador 2), comenzando así el proceso metabólico que inicia con la conversión de la glucosa en glucosa 6 fosfato; este compuesto puede iniciar alguna de las siguientes rutas: gluconeogénesis, glucólisis y síntesis de ácidos grasos.

- 2.3.1 Glicolisis



La conversión de glucosa a glucosa 6 fosfato es catalizada por la enzima glucocinasa. Posteriormente esta molécula se transforma en ácido pirúvico, el cual actúa como precursor tanto del radical acetilo como del ion acetato. Ambos compuestos participan en la formación de la Acetil Coenzima A, una molécula clave en el ciclo de Krebs, que constituye la fase aeróbica del proceso de oxidación de los carbohidratos (18).

- 2.3.2 Gluconeogénesis

El glucógeno almacenado en el hígado es la moneda molecular principal para el aporte de glucosa a tejidos como retina, cerebro, riñón y estructuras celulares como los glóbulos rojos (16). Por tanto se puede decir que la gluconeogénesis constituye una ruta metabólica indispensable para el mantenimiento de los niveles de glucosa sistémica y que su acción predomina en momentos de ayuno, estrés, o acidosis (21).

Todo inicia con el paso de piruvato a oxalacetato, reacción que es catalizada por la enzima piruvato carboxilasa, este compuesto pasa por diferentes vías de conversión transformándose en fosfoenolpiruvato, fructosa-1,6-bisfosfato, fructosa-6-fosfato, glucosa-6-fosfato finalizando en la producción de la molécula de glucosa (19). Este proceso está mediado por la insulina, glucagón y sustratos metabólicos como el lactato, glicerol y aminoácidos (20).

La homeostasis de glucosa sistémica es un proceso dinámico que responde a los requerimientos energéticos de los tejidos. Tras la ingesta de alimentos inicia el proceso de almacenamiento, síntesis y metabolismo de la glucosa; a partir de ese momento inicia el descenso de glucagón sistémico, generando un aumento en la producción de insulina y paralelamente una reducción en la elaboración de glucosa hepática a partir de los depósitos de glucógeno y de la gluconeogénesis (13).

Esto conduce a un estado de captación neta de glucosa hepática que se almacenará en forma de glucógeno o iniciará en la vía de síntesis de ácidos grasos a través de la lipogénesis de novo (22). No obstante en estados de ayuno la concentración de insulina disminuye y la de glucagón aumenta, favoreciendo la producción de glucosa hepática y degradación del glucógeno (13).



Por tanto el metabolismo de la glucosa hepática es un proceso dinámico que compromete diferentes rutas metabólicas, controlado por precursores neuronales y hormonales. Por tanto una desregulación en la vía resulta en patogénesis y conformación de enfermedades metabólicas frecuentes.

2.4 NUEVA NOMENCLATURA EN ENFERMEDAD HEPÁTICA

Para hablar de la nueva nomenclatura en enfermedad hepática es necesario reconocer la importancia que tiene el uso del lenguaje al momento de hablar de una determinada patología, teniendo en cuenta que este puede ayudar a aumentar o reducir el estigma, crear conciencia de la enfermedad, impulsar cambios en las políticas de salud y facilitar el acceso a atención con el fin de obtener un diagnóstico, por lo que es posible considerar que un adecuado uso del lenguaje contribuye a generar o reducir desigualdades en cuanto a la salud (24)

Teniendo en cuenta lo anterior, en el año 1980 Jürgen Ludwig introdujo el término “esteatohepatitis no alcohólica” para hablar de una esteatosis hepática que incluye inflamación con fibrosis y daño en los hepatocitos a nivel celular, especialmente en contextos de pacientes con obesidad. Posteriormente, se empieza a hablar de enfermedad hepática grasa no alcohólica, también conocida como NAFLD por sus siglas en inglés que significa “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease”, de la cual se desprenden dos subtipos: esteatohepatitis no alcohólica e hígado graso no alcohólico (25).

El problema que se consideró que tenía esta nomenclatura consistió en que el uso de esta suponía la exclusión de aquellos pacientes que presentaban un consumo de alcohol “significativo”, teniendo en cuenta que no es fácil determinar hasta qué punto o qué criterios hacen que el consumo de alcohol sea significativo, por lo que se consideró este nombre como excluyente y potencialmente estigmatizante (25).

A partir de lo anterior surgió la necesidad de encontrar una nomenclatura que no tuviera los problemas que tenía la anterior, en el año 2023 se llegó a un consenso donde se apoyó que se cambiara el nombre por un término que englobara de manera general la comprensión que se ha venido construyendo de esta patología en los últimos años, teniendo en cuenta un descriptor metabólico; por esta razón se consideró que el término “enfermedad hepática esteatósica”, también conocida como SLD por sus siglas en inglés y MASLD o en español “enfermedad hepática



esteatótica asociada a disfunción metabólica” eran los términos adecuados para esta nueva nomenclatura, esto debido que se consideró que era más incluyente que la anterior, además de que no tenía el componente de estigma que sí se consideró que tenía antes (26).

A pesar de que MASLD fue aceptado como la nueva nomenclatura respecto a la enfermedad hepática, hay quienes consideraron que podría considerarse preocupante una posible mezcla de etiologías, además de que los cambios en el criterio diagnóstico, desarrollo terapéutico y biomarcadores tuvieran un impacto negativo al momento de diagnosticar la enfermedad hepática, razón por la cual la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), junto con la en colaboración con la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), trabajaron en conjunto con profesionales como gastroenterólogos, endocrinólogos, pediatras, expertos en salud pública, hepatólogos y expertos en obesidad, con el fin de que a partir de los criterios diagnósticos existiera un consenso respecto al cambio de la nomenclatura (24)

Es importante mencionar que las nomenclaturas no pueden ser estáticas, es de vital importancia que sean flexibles de forma que puedan evolucionar de acuerdo con los nuevos hallazgos que van apareciendo de una determinada patología, respecto a la nueva evidencia que va surgiendo respecto a esta, como por ejemplo factores de riesgo y fisiopatologías subyacentes, lo que genera la necesidad de que las nomenclaturas se vayan transformando con el tiempo a partir de la progresiva adquisición de conocimiento de las diferentes patologías (26).

2.5 ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA (MASLD)

La Esteatosis Hepática Asociada a Disfunción Metabólica, también conocida por sus siglas en inglés como MASLD, que significa Metabolic Associated Steatotic Liver Disease, es una condición patológica caracterizada principalmente por la acumulación anormal de grasa a nivel del hígado, la cual se encuentra relacionada con trastornos del metabolismo tales como la obesidad, la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Anteriormente se le conocía como Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés), MASLD ha sido reconocida como un diagnóstico que refleja una relación directa con



los factores metabólicos, más allá de la ausencia de consumo excesivo de alcohol (33).

2.5.1 ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Con el fin de diagnosticar la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica, o MASLD por sus siglas en inglés, es necesario en un primer momento tener en cuenta que los pacientes que la presentan pueden empezar por expresar malestar general, fatiga y dolor en el abdomen especialmente en la sección superior derecha, aunque también es frecuente que los pacientes con MASLD sean asintomáticos. A pesar de esto, frecuentemente al realizar un examen físico se encuentra hepatomegalia secundaria a la infiltración de grasa en el hígado, a pesar de que esta no siempre es palpable (27).

Al momento de ordenar exámenes de laboratorio es posible encontrar que los pacientes con MASLD presentan ALT y AST (aminotransferasas) entre 2-5 veces por encima de lo que se consideraría el límite superior normal, además de elevaciones en las medidas de gamma-glutamil transferasa en suero y la fosfatasa alcalina (FA). Otros indicadores como la bilirrubina, albúmina y el tiempo de coagulación pueden parecer normales en un principio, sin embargo, estos tienden a alterarse al momento en el que se llega a la cirrosis (27)(8).

En cuanto al uso de imágenes diagnósticas para el diagnóstico de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica, los métodos más utilizados son la ultrasonografía o ecografía abdominal, la cual tiene una sensibilidad del 60 al 94%, sin embargo, es menos efectiva cuando la esteatosis se encuentra por debajo del 30%; tomografía computarizada (CT) para determinar el grosor del tejido adiposo abdominal; y la resonancia magnética (MRI) que es la técnica con una evaluación más precisa, siendo esta del 88% aun cuando la enfermedad aún se encuentra por debajo del 3% (5).

Igualmente, en los años recientes han cobrado especial relevancia otros métodos de imágenes diagnósticas como lo son la elastografía transitoria o FibroScan, la cual ha demostrado un buen nivel de exactitud, sin embargo, se ha evidenciado poco efectiva en pacientes con obesidad; la espectroscopia por resonancia magnética de protones (MRS) para medir la fracción de protones en la grasa y los niveles de triglicéridos en el hígado; y la elastosonografía por radiación acústica de



impulso (ARFI), la cual utiliza ondas de sonido para medir la rigidez mecánica del hígado (5).

Otro método de diagnóstico son los análisis histológicos, donde se realiza una biopsia de tejido hepático con el fin de determinar si existe infiltración de grasa y en qué porcentaje del tejido se está presentando esto (21). No obstante, este método puede considerarse costoso e invasivo, además de poder presentarse potenciales complicaciones en el paciente (8).

Es importante tener en cuenta la exclusión de causas secundarias de esteatosis al momento de diagnosticar MASLD, principalmente es necesaria la exclusión del consumo de alcohol de forma significativa, esto a partir de la frecuencia en la que se presenta el consumo, siendo 21 tragos semanales o al menos dos por día. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que la enfermedad hepática grasa no alcohólica puede coexistir con otras causas de esteatosis y en conjunto contribuir al desarrollo de cirrosis, como lo son el consumo de alcohol, la enfermedad celíaca, la Hepatitis C, la Lipodistrofia, la Enfermedad de Wilson y la Abetalipoproteinemia (27).

Adicionalmente, se considera relevante tomar en consideración los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, dado que actualmente se da especial reconocimiento a una hipótesis multifactorial que indica que uno de los principales desencadenantes de la la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica sería la resistencia a la insulina, además de que se consideran como factores de riesgo para su desarrollo tanto la predisposición genética como el estilo de vida, siendo aspectos como, por ejemplo, el sedentarismo, la dieta e incluso el estrés, algunos de los que se han considerado como gatilladores del daño hepático y que de igual manera promueven su avance (28).

2.5.2 ENFOQUE TERAPÉUTICO

El enfoque terapéutico para la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica MASLD se basa en varios pilares, aunque no existe un solo tratamiento farmacológico ampliamente aprobado específicamente para esta enfermedad, existe consenso respecto al estilo de vida que se recomienda que lleven los pacientes que presentan esta patología, con el fin de que aumenten su calidad de vida.



El primer pilar es el mantenimiento de un estilo de vida saludable, a partir de una alimentación sana, ejercicio frecuente y pérdida de peso. Esto debido a que la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica se encuentra estrechamente relacionada con la obesidad, por consiguiente, se ha encontrado que perder peso es beneficioso para disminuir el nivel de depósito graso en hígado, además de contribuir a la sensibilidad a la insulina y al control de la glucemia (29).

Para este fin es considerable una dieta saludable que permita perder peso y mantener esta pérdida, esto a través de una dieta con restricción calórica donde el paciente consuma un aproximado de 500-1,000 al día, además de que se ha reconocido que la dieta mediterránea como una opción adecuada para este fin debido a su alto contenido de antioxidantes y grasas monoinsaturadas, presentes en alimentos como pescados y mariscos, granos enteros, nueces, frutas y verduras, y su bajo contenido de alimentos procesados y carne roja (30)(5).

Adicional a lo anterior, se recomienda un bajo consumo de alimentos procesados, grasas saturadas e hidratos de carbono, asimismo, evitar los azúcares añadidos, las bebidas azucaradas y alcohólicas; por otro lado, se considera beneficiosa una alimentación rica en frutas, verduras, proteínas magras, y ácidos grasos omega-3 (29).

De igual manera, se debe complementar la alimentación con ejercicio regular de mediana intensidad, aunque también depende de las necesidades y posibilidades de cada paciente. Se recomienda el ejercicio de resistencia y/o aerobio y por ejemplo, se considera que una caminata diaria de 30 a 45 minutos a un ritmo constante es beneficiosa para la homeostasis de la glucosa y para la mejora de la sensibilidad a la insulina, además de que favorece la salud cardiovascular y mejora la salud hepática por medio de la disminución del riesgo metabólico (29) (5). Se recomienda que se realice un mínimo de 150-300 minutos por semana de ejercicio de intensidad moderada, realizando esta actividad durante al menos tres días a la semana (31).

En cuanto al segundo pilar, es importante el manejo de las comorbilidades, especialmente mantener controlados los riesgos cardiovasculares tradicionales, siendo estos la hipertensión arterial, la obesidad, y la diabetes mellitus, lo cual no solo tiene impactos positivos a nivel hepático, sino también a nivel sistémico. Esto



es especialmente relevante teniendo en cuenta que es frecuente encontrar estas patologías en los pacientes con MASLD, por lo que un adecuado control de los niveles de glucosa en la sangre, controlar la presión arterial alta, los niveles de colesterol y el síndrome metabólico son aspectos fundamentales durante el tratamiento de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (27).

Para el caso de la obesidad, la cirugía bariátrica se considera una opción efectiva para la pérdida de peso, especialmente a largo plazo, especialmente porque permite la mejora de las complicaciones que se podrían generar secundarias a la la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica en pacientes con obesidad mórbida, además de que puede llegar a reducir el riesgo de mortalidad cuando existe comorbilidad con diabetes tipo 2. Para este proceso, es necesaria la existencia de un equipo multidisciplinario que avale que el paciente es candidato a esta cirugía, y que posterior a ella pueda hacer seguimiento de los nuevos hábitos de vida que se necesitan para el mantenimiento del peso, y de esta manera, evitar la aparición de comorbilidades asociadas (31).

El tercer pilar del enfoque terapéutico de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica es el tratamiento farmacológico, teniendo en cuenta que puede llegar a ser complicado el mantenimiento de los hábitos de vida saludable a largo plazo, se ha encontrado que si bien no hay medicamentos específicamente aprobados para el tratamiento de MASLD, algunos fármacos están siendo investigados o se utilizan en condiciones asociadas para el tratamiento de sus comorbilidades (8). A continuación se mencionan algunos de los tratamientos farmacológicos, además de los agonistas del receptor GLP-1, que es en el que se centra la presente investigación, que se han utilizado para el tratamiento de esta patología:

La vitamina E ha mostrado resultados importantes respecto a la inflamación en pacientes con enfermedad hepática no alcohólica EHNA, lo cual se pudo comprobar por medio de biopsias en un estudio donde se administró d-alfa-tocoferol a dosis de 800 UI/día. Sin embargo, existe polémica respecto a sus efectos secundarios al considerarse que tiene riesgo de accidentes cerebrovasculares, aumento de la mortalidad y riesgo de cáncer de próstata. Hasta ahora no hay consenso respecto a su seguridad, lo que es importante tener en cuenta debido a que como



medicamento debe administrarse a largo plazo debido a que los efectos solo se mantienen en el tiempo que este sea consumido (27).

La Pioglitazona para el tratamiento de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica MASLD ha mostrado resultados donde a nivel metabólico disminuye la glucemia y la resistencia a la insulina, y a nivel hepático disminuye la esteatosis y la inflamación (22) al administrarse 30 mg/día en pacientes con y/o sin diabetes, sin embargo, no existe consenso en cuanto a los beneficios y riesgos de su uso a largo plazo (27).

La metformina es una biguanida usada en el tratamiento de la diabetes, aunque para el caso de MASLD sus efectos están relacionados con la reducción de síntesis de glucosa hepática el aumento de la captación de insulina en el músculo esquelético y los adipocitos, y la reducción de oxidación de ácidos grasos libres (5).

Los agonistas del receptor de farnesoides (FXR) se han considerado una opción terapéutica potencial para el tratamiento de MASLD, especialmente en la esteatohepatitis no alcohólica que es su forma más avanzada, esto debido a que el receptor FXR cumple un papel importante en el metabolismo de ácidos biliares, glucosa y lípidos, además de mostrar efectos significativos sobre la homeostasis hepática, lo que hace que se pueda considerar una opción prometedora para el tratamiento de esta enfermedad; esto sumado a que contribuye a reducir la grasa hepática acumulada, la inflamación y la fibrosis, además de que mejora la resistencia a la insulina. Aun así, a pesar de que algunos fármacos, por ejemplo el ácido obeticólico, han demostrado ser eficaces, aún es necesario generar más estudios que confirmen sus beneficios y qué tan seguro es su uso a largo plazo (32).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 iSGLT2 se ha encontrado que como beneficios metabólicos contribuyen a la disminución de la glucemia, disminuyen el peso y disminuyen la resistencia a la insulina; por otra parte, a nivel hepática se considera que disminuyen la esteatosis, no obstante, no hay suficiente evidencia respecto a su efecto sobre la fibrosis y la inflamación (29).

Finalmente, el cuarto pilar del enfoque terapéutico para para la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica MASLD es el trasplante de hígado, el cual es una opción considerable cuando la enfermedad se encuentra en sus últimas fases, en caso de que las otras opciones que se mencionaron anteriormente respecto al



tratamiento de esta patología ya no están siendo efectivos. A pesar de que los resultados postrasplante generalmente son favorables, existe la posibilidad de desarrollar esteatosis, sin que esto implique el desarrollo de esteatohepatitis y fibrosis (5).

2.6 AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP1

El receptor GLP-1 se encuentra vinculado a proteínas G, las cuales tienen como función principal la regulación del metabolismo, en particular se encargan del control de los niveles de glucosa, la regulación del apetito y la regulación de las funciones relacionadas con el tracto gastrointestinal. Este receptor se activa por medio de las hormonas GLP-1, las cuales son liberadas como respuesta a la ingesta de alimentos por las células L del intestino, lo que hace que esta sea una hormona incretina. Se pueden localizar los receptores GLP en partes del cuerpo humano tales como el páncreas, el cerebro, el sistema digestivo y el corazón (34).

Ahora bien, los agonistas del receptor GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) son una categoría de medicamentos cuyo principal uso es en el tratamiento de la diabetes tipo 2, sin embargo, también han demostrado ventajas importantes en otras patologías como lo son la obesidad y el MASLD (Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica). El GLP-1 es una hormona incretina que se libera en el intestino como reacción al consumo de alimentos y posee múltiples efectos metabólicos esenciales (35).

2.6.1 MECANISMO DE ACCIÓN

El GLP-1 es una hormona incretina inactivada por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y se encarga de la estimulación de la secreción de insulina al momento de presentarse una carga oral de glucosa por medio del efecto incretina. Un ejemplo de su mecanismo de acción, para el caso de la diabetes tipo 2, consiste en que este proceso puede desaparecer o debilitarse, no obstante, es posible reactivar la excreción de insulina a través de los niveles farmacológicos de GLP-1; además, el retraso del vaciamiento gástrico y la inhibición de producción de glucagón a partir de las células α del páncreas se han considerado algunos de los beneficios de esta terapia, y asimismo, los agonistas del receptor GLP-1 se ha asociado a la disminución de la apoptosis en las células β pancreáticas al promover su proliferación (36).



Se ha encontrado que el uso de agonistas del receptor GLP-1 promueve una pérdida de peso de aproximadamente 2.9 kg en comparación con placebos, además de disminuir la presión sanguínea sistólica y diastólica y el colesterol total. Igualmente, se le ha asociado efectos relacionados con el aumento de la absorción de glucosa en los músculos, neuro protección, disminución de la glucosa en el hígado y debido a su acción directa en el hipotálamo también se le asocia el aumento de niveles de saciedad después de comer (37)(36).

Igualmente, algunos otros mecanismos de acción de los agonistas del receptor GLP-1 están relacionados con la estimulación de la liberación de insulina independiente de la glucosa, al unirse a los receptores en las células pancreáticas beta, lo que estimula la liberación de insulina, proceso que depende de los niveles de glucosa de la sangre, por lo que esto únicamente ocurre cuando estos niveles se encuentran elevados. Asimismo, los agonistas del receptor GLP-1 se encargan de la inhibición de la liberación de glucagón, la cual se encarga de la estimulación de producción de glucosa a nivel del hígado; por medio de esta inhibición, los agonistas del receptor GLP-1 contribuyen a que se reduzca la producción hepática de glucosa, nivelando la glucosa en la sangre (39).

Otro mecanismo de acción relevante es la acción que tienen los agonistas del receptor GLP-1 sobre el tracto gastrointestinal con el fin de retrasar el vaciado gástrico, contribuyendo a una menor variabilidad en los niveles de comida por medio de la reducción de la velocidad en la que se absorben los nutrientes posterior a la ingesta de alimentos, lo que contribuye a la pérdida de peso y a generar sensación de saciedad. De igual forma, esto se encuentra relacionado con el efecto que tienen los agonistas del receptor GLP-1 sobre el cerebro, específicamente en el hipotálamo, el cual se encuentra estrechamente relacionado con la saciedad. Todo este proceso es beneficioso para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad (39)(36).

En cuanto a la farmacocinética, los medicamentos agonistas del receptor GLP-1 presentan una absorción rápida cuando se administran de manera oral, alcanzando concentraciones máximas en cuestión de horas; presentan un bajo volumen de distribución, permaneciendo de forma predominante en el torrente sanguíneo y dirigiéndose específicamente a receptores relacionados con la regulación de la glucosa, especialmente en las células pancreáticas; finalmente, en cuanto a la



excreción, esta se da por vía renal, siendo los riñones órganos clave para la expulsión de los agonistas del receptor GLP-1 del cuerpo (38).

2.6.2 USOS TERAPÉUTICOS ACTUALES

Los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado una efectividad significativa en el tratamiento de varias patologías, destacando ser beneficiosos para tratar la diabetes tipo 2 y la obesidad. Debido a que la acción de estos fármacos se da a partir de la activación del receptor GLP-1, se considera que son favorables para controlar los niveles de glucosa, el apetito y la fusión cardiovascular (38). A partir de esto, a continuación se mencionan algunos de los principales usos terapéuticos que tienen los agonistas del receptor GLP-1 en la actualidad.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los agonistas del receptor GLP-1 se han convertido en pieza clave en el tratamiento de la diabetes tipo 2, en especial cuando es necesario realizar un óptimo control de la glucemia, evitando así el riesgo de hipoglucemia. Entre los principales efectos se encuentra la mejora del control glucémico, a partir de la estimulación de la liberación de insulina dependiente de glucosa, la inhibición de la liberación de glucagón y el retraso del vaciamiento gástrico e igualmente, se reduce la producción hepática de glucosa por medio de la inhibición del glucagón; todo lo anterior muestra beneficios en la pérdida de peso corporal debido al efecto que tienen estos fármacos sobre la saciedad. Algunos de los fármacos agonistas del receptor GLP-1 que se utilizan para este fin son la Liraglutida (Victoza), la Semaglutida (Ozempic, Wegovy), la exenatida (Byetta) y la lixisenatida (Adlyxin) (40).

De igual manera, se ha comprobado que los agonistas del receptor GLP-1 muestran beneficios a nivel cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo los riesgos de presentar eventos cardiovasculares graves como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, y en última instancia, la muerte por estos eventos. En cuanto a los beneficios que tienen estos fármacos frente a esto se encuentra la reducción de la presión arterial, la mejora del perfil lipídico y los efectos vasoprotectores (42).

Aunado a lo anterior, la Semaglutida destaca en su formulación para el tratamiento de la obesidad, en pacientes que presentan un elevado índice de masa corporal (IMC), al igual que en el tratamiento de la diabetes tipo 2, por sus efectos



terapéuticos relacionados con la reducción del apetito, a partir de su efecto sobre el sistema nervioso central en el aumento de la sensación de saciedad, lo que reduce la ingesta calórica, y la pérdida de peso significativa y sostenida en el tiempo (41).

Finalmente, en los años recientes se ha investigado los efectos que los agonistas del receptor GLP-1 tendrían sobre la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica MASLD, en especial en lo que respecta a su forma más avanzada, es decir, la esteatohepatitis no alcohólica NASH. Entre los beneficios que se han encontrado para esto se encuentra la reducción de la esteatosis hepática por medio de la reducción de la grasa acumulada en el hígado y la mejora de la inflamación y fibrosis hepática (31).

2.7 PERSPECTIVA EN EL USO DE GLP1 EN MASLD

Ya se ha mencionado anteriormente el creciente interés que se ha venido presentando recientemente frente al uso de los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de la enfermedad por esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica MASLD, por lo que las perspectivas en su uso se consideran muy prometedoras debido a los efectos que estos fármacos presentan en cuanto a la regulación de la glucosa, la pérdida de peso, la reducción de la inflamación del hígado y la reducción de la esteatosis o acumulación de grasa hepática. Teniendo en cuenta esto, cada vez crece más la atención que se le está prestando a los agonistas del receptor GLP-1 como una potencial opción terapéutica para tratar esta patología, especialmente en su forma más avanzada, la esteatosis no alcohólica NASH (43).

Entre los beneficios que se han encontrado de los agonistas del receptor GLP-1 para el tratamiento de MASLD destaca la reducción de la esteatosis hepática y la mejora de la inflamación, donde estudios clínicos de fármacos como la semaglutida y la liraglutida han demostrado resultados beneficiosos para la disminución de la grasa hepática acumulada y la inflamación en hígado, por medio de la mejora de parámetros histológicos cuando hay presencia de esteatohepatitis no alcohólica NASH (31).

En particular destaca el uso de la semaglutida, la cual como se ha mencionado antes, ha sido recientemente estudiada en estudios clínicos recientes con pacientes con NASH. En estos, se ha observado una significativa reducción de la esteatosis y



la inflamación, además de mostrar beneficios en la pérdida de peso. Esto muestra que este es un fármaco que podría convertirse en una opción terapéutica potencial para el tratamiento de pacientes tanto con MASLD como los que ya se encuentran en NASH, su etapa más avanzada (36). Adicionalmente destaca la liraglutida, también agonista del receptor GLP-1 que del mismo modo ha mostrado ventajas en el tratamiento de pacientes con MASLD, así como demostrar reducción en la grasa en hígado y mejorar los parámetros de función de este, a pesar de que aún se requiere mayor investigación que evalúe cuáles son sus efectos sobre la fibrosis hepática. Asimismo, sus efectos sobre la pérdida de peso también se considera que podrían influir positivamente sobre la mejora de la enfermedad hepática no alcohólica (45).

Respecto a la fibrosis, esta es una complicación que es frecuente encontrar en los pacientes cuya enfermedad ya ha avanzado a NASH, por lo que se relaciona con un mayor riesgo de padecer cirrosis y cáncer de hígado. Si bien gran parte de los estudios se han enfocado en la esteatosis y la inflamación, algunos estudios preliminares proponen que los agonistas del receptor GLP-1 podrían mostrar efectos beneficiosos en la fibrosis hepática, lo que demostraría que estos fármacos no solo son una opción terapéutica para controlar la grasa hepática sino también para frenar la progresión de la enfermedad (6).

Los agonistas del receptor GLP-1 históricamente se han utilizado en el control de la obesidad y teniendo en cuenta que el control del peso es clave para el tratamiento de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica, debido a que la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para esta, ha crecido el interés en cómo el control del peso por medio de los agonistas del receptor GLP-1 pueden ser eficiente en MASLD. Por ejemplo, la semaglutida ha demostrado ser eficiente para este fin, tanto en pacientes con diabetes tipo 2 como en pacientes con obesidad, lo que sugiere que también podría ser eficaz en el tratamiento de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (41).

Igualmente, es frecuente encontrar comorbilidades metabólicas en pacientes con MASLD, siendo las más frecuentes la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, por lo que se ha encontrado que los agonistas del receptor GLP-1 ayudan a mejorar las condiciones mencionadas, lo que muestra beneficios en el control glucémico y la mejora de aspectos metabólicos relacionados



con la enfermedad como lo son la dislipidemia, y la hipertensión, factores que influyen en que la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica progrese con el tiempo (6).

Respecto a las características sociodemográficas de pacientes con MASLD en los que se ha utilizado agonistas del receptor GLP-1, es limitada la literatura donde se discuta este tema, sin embargo, es importante mencionar que gran parte de los pacientes que presentan MASLD generalmente tienen edades de más de 40 años, estando el promedio entre los 40 y los 65 años, además de que la posibilidad de desarrollo de MASLD aumenta con la edad, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad. Igualmente, se ha encontrado que es más prevalente en hombres que en mujeres, sin embargo, tomando en consideración que patologías como la diabetes afectan a ambos sexos, la población tratada con agonistas del receptor GLP-1 podría ser más homogénea (9) (47).

Adicionalmente se ha considerado que la población hispana y afro muestran tasas más riesgo de desarrollo de enfermedad por esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica dado que en estos grupos poblacionales es frecuente encontrar diabetes tipo 2 y obesidad. Finalmente, respecto al nivel socioeconómico, la prevalencia de MASLD es mayor en pacientes con bajo nivel socioeconómico, esto debido a la falta de posibilidades de acceso a atención médica adecuada, fármacos que pueden tener costos elevados y la prevalencia de dietas poco saludables; en ese sentido, si bien el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 puede ser costoso, la posibilidad de acceso a subsidios podría ayudar a esta población a disponer de esta opción terapéutica (47).

Una vez descritos la perspectiva que se tiene actualmente del uso de agonistas del receptor GLP-1 en MASLD, es importante tener en cuenta que aún existen varias limitaciones frente al tema, siendo estas principalmente que se requiere un mayor seguimiento prolongado que logre determinar los efectos a largo plazo de esta opción terapéutica; además de que se requiere evaluar más a profundidad los efectos secundarios, ya que a pesar de que los agonistas del receptor GLP-1 tienden a ser bien tolerados, igualmente existe la posibilidad de que se presenten efectos como náuseas, vómitos y diarrea, lo que limitaría su uso en algunos pacientes; finalmente, se requiere más evidencia frente al tema, que si bien cada vez es mayor el interés en este, aún se requieren más estudios que ayuden a



comprender más a profundidad el impacto que tienen los agonistas del receptor GLP-1 especialmente sobre la fibrosis y la progresión a cirrosis (46).



3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir los desenlaces clínicos observados en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) tratados con agonistas del receptor de glucagón-lilke-peptide-1 (GLP-1 RAs), en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y/o obesidad.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la incidencia de presentación de beneficios clínicos en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) tratados con agonistas del receptor de glucagón-lilke-peptide-1 (GLP-1 RAs) vs pacientes que no fueron tratados con (GLP-1 RAs).
2. Determinar si existen beneficios asociados al uso de agonistas del receptor de glucagón-lilke-peptide-1 (GLP-1 RAs) en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) y describirlos.
3. Determinar la frecuencia de presentación de desenlaces positivos en pacientes tratados con agonistas del receptor de glucagón-lilke-peptide-1 (GLP-1 RAs) y enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD).
4. Describir las características de la literatura existente acerca del uso de agonistas del receptor de glucagón-lilke-peptide-1 (GLP-1 RAs) en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD).



4. METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión de alcance (scoping review) para sintetizar la evidencia disponible sobre beneficios asociados al uso de agonistas del receptor de glucagón-like-peptide-1 (GLP-1 RAs) en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

4.2 POBLACIÓN Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para esta revisión se incluyeron estudios descriptivos, reportes de caso, estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, que incluían pacientes adultos (mayores de 18 años), con diagnóstico de enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) y antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad, los cuales recibieron tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1.

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos que cumplan con la población y desenlace interés: Pacientes adultos con diagnóstico de MASLD con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad que recibieron tratamiento con GLP-1 RAs.
- Artículos publicados en los últimos 5 años (enero 2020 hasta la actualidad).
- Artículos disponibles en idioma inglés o español.
- Artículos con disponibilidad de texto completo.

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos con fechas de más de 5 años de publicación
- Artículos de estudios en animales.
- Artículos de estudios en población pediátrica



- Artículos de comentarios a los autores.
- Artículos que incluyan desenlaces clínicos en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), en quienes por antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, reciben otros tratamientos diferentes a agonistas del receptor de GLP-1.

4.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó la búsqueda en las bases de datos PubMed (MedLine), Scopus, LILACS, Scielo y Embase, utilizando siguientes términos MESH y DECS:

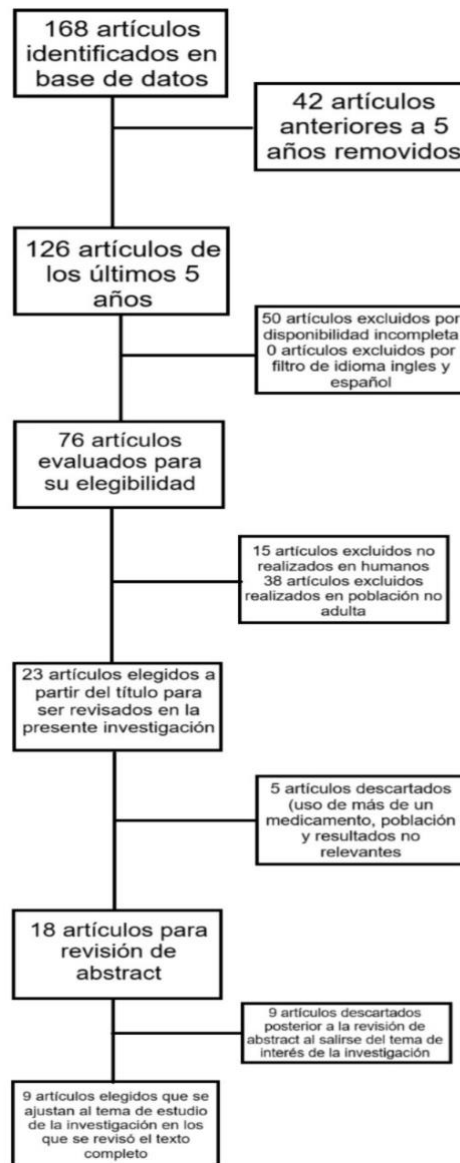
“Hígado graso”, “Fatty liver”, “Non-alcoholic Fatty Liver Disease”, “NAFLD” “Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico”, “Esteatosis Hepática no Alcohólica”, “Hepatopatía Grasa no Alcohólica”, “Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists”, “Agonistas Receptor de Péptidos Similares al Glucagón”, “adulto”, “adult”, “Obesidad”, “Obesity” “Diabetes Mellitus tipo 2”, “Diabetes Mellitus, Type 2”, “Liraglutide”, “Liraglutida”, “Exenatide”, “Exenatida”, “Patient Outcome Assessment”, “Evaluación del Resultado de la Atención al Paciente”, “Treatment Outcome”, “Resultado del Tratamiento”.

La creación de algoritmos en la cual se combinaron los diferentes términos de búsqueda se resume en la tabla Anexo A, en la cual se eligieron los algoritmos de búsqueda que mejor filtraban las características de los artículos que buscaban revisar los autores (Anexo A).

4.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se llevó a cabo una revisión independiente de los títulos y resúmenes de cada estudio identificado a través de la estrategia de búsqueda descrita. Posteriormente se seleccionaron aquellos artículos que cumplían criterios de inclusión y exclusión establecidos (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de artículos



4.4.1 Revisión de títulos

Para la recolección de los estudios que se describirán a continuación se utilizó la base de datos PubMed, donde en el buscador se insertó el algoritmo de búsqueda “((Fatty liver) OR (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) OR (NAFLD)) AND (Glucagon-



Like Peptide-1 Receptor Agonists) AND (outcome)”, lo que arrojó un total de 168 artículos; posteriormente, se aplicaron los filtros de fecha de publicación menor a cinco (5) años (126 resultados), disponibilidad del texto completo y texto completo de forma gratuita (76 resultados), idioma inglés y español (76 resultados), estudios realizados en humanos (61 resultados), y finalmente, estudios realizados en población adulta mayor de 19 años (23 resultados).

Con estos 23 resultados se realizó una selección teniendo en cuenta lo expresado en los títulos de estos artículos, descartando aquellos donde el título indicaba que la investigación se basaba en otro tipo de población o que su resultado no era del interés de la presente y aquellos que describen uso de dos fármacos simultáneamente.

4.4.2 Revisión de resumen/abstract

A partir de este proceso se seleccionaron 18 artículos finales, con los cuales se realizó una matriz en el programa Excel con el fin de llevar a cabo una revisión a partir del abstract de estos. En esta matriz se recolectaron datos tales como los autores de la investigación, el título, el año de publicación, el DOI, el tipo de diseño de investigación que se llevó a cabo, el objetivo de la investigación, la población que se tuvo en cuenta, el medicamento agonista del receptor GLP-1 RAs prescrito y sus especificaciones como la dosis y la temporalidad, y el desenlace de la investigación.

4.4.3 Revisión completa del texto

Una vez plasmados estos 18 artículos en la matriz, se procedió a hacer una revisión del texto completo de cada uno de ellos con el fin de determinar que su contenido completo sea del interés de la presente investigación, una vez realizado este proceso se descartó un total de 9 artículos y conservando otros 9. Las razones por las cuales estos artículos se descartaron fueron: que los desenlaces se relacionaban con otras patologías, que la población elegida incluía pacientes con cirrosis y no solo con MASLD, que la intervención combina más medicamentos además de GLP-1 RAs, que los desenlaces se relacionan al riesgo cardiovascular y no al curso de la enfermedad hepática, que el artículo no reporta beneficios o desenlaces, que se trataran de estudios aún se encuentran en curso por lo que aún no tiene desenlaces definidos.



4.5. EXTRACCIÓN DE DATOS

Se realizó una segunda matriz de Excel con los artículos seleccionados según la estrategia de búsqueda previamente descrita. Esta matriz se encuentra disponible en el Anexo B.



5. RESULTADOS

Respecto a los 9 artículos que se seleccionaron luego de la revisión del texto completo, sobre los cuales se determinó que cumplían con aquello que es de interés para la presente investigación, se obtuvieron 1 metaanálisis, 4 ensayos clínicos aleatorizados controlados, 1 estudio de cohorte retrospectiva, 3 estudio de cohorte prospectiva.

En 2023 Min Jeong Park et al publicaron un metaanálisis en el cual compararon los desenlaces en enfermedad hepática no alcohólica tras el tratamiento con GLP-1RA contra Tiazolidinedionas (TZD), un grupo de agonistas selectivos de receptores de la insulina usados como antidiabéticos desde la década de los 90. En este metaanálisis incluyeron 25 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 2237 pacientes con antecedente de sobrepeso u obesidad en los que evaluaron los cambios hepáticos basados en parámetros biológicos (niveles de transaminasas, hemoglobina glicosilada y perfil lipídico), antropométricos (peso, índice de masa corporal, circunferencia abdominal), histológicos (por biopsia hepática) e imagenológicos (por espectroscopia por resonancia magnética y parámetro de atenuación controlada (CAP)), encontrando que el tratamiento con GLP-1RA mostró superioridad estadísticamente significativa en la reducción del contenido graso hepático medido por espectroscopia por resonancia magnética, en los parámetros biológicos y en las medidas antropométricas comparado con TZD, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa en la medición de contenido graso hepático por parámetro de atenuación controlada y biopsia hepática (48).

Stephen A. Harrison et al, en 2024 comparan el uso de Pemvidutida a dosis de 1,2 mg, 1,8 mg o 2,4 mg vs administrado durante 12 semanas en un ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo, con una muestra de 90 individuos los cuales se repartieron en 4 grupos de 23 y 24 participantes, a quienes se les administró el GLP-1RA en las diferentes dosis o placebo de solución salina. Las reducciones en el contenido graso hepático (LFC) fueron 46,6 %, 68,5 % y 57,1 % para Pemvidutida a dosis de 1,2 mg, 1,8 mg y 2,4 mg, respectivamente, frente a 4,4 % para el grupo de placebo con una P estadísticamente significativa ($p < 0,001$), la dosis de 1,8 mg mostró mayor reducción en el contenido graso hepático e incluso normalización en el



50% de los pacientes que recibieron esta dosis, a la vez que se observó respuesta significativa en la pérdida de peso y en la normalización del perfil hepatobiliar (49).

Un estudio de cohorte retrospectiva publicado en 2022 por İlknur Ozturk Ünsal, et al, evaluó el efecto de Exenatida en 50 pacientes con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, IMC >35Kg/m² y diagnóstico ecográfico de NAFLD en los que se aplicaron las escalas de fibrosis *NAFLD fibrosis score (NFS)* y *Fibrosis-4 index (FIB-4)* al comienzo y al final del estudio. Se tomaron datos antropométricos y bioquímica sanguínea que incluía perfil lipídico, perfil hepatobiliar, niveles de hemoglobina glicosilada y función renal. Se usó una dosis inicial de Exenatida de 5 µg dos veces al día, que se aumentó a 10 µg dos veces al día después de 4 semanas. Se compararon los datos antropométricos, bioquímicos y escalas de fibrosis a los 6 meses, encontrando reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en los niveles de transaminasas, triglicéridos, hemoglobina glicosilada y en la escala de fibrosis NFS, mientras que no hubo significancia estadística en los niveles de colesterol diferenciado ni en la escala FIB-4 (50).

En 2021 en el hospital Beijing Chao Yang, se llevó a cabo un pequeño estudio de cohorte prospectivo en el cual se evaluó la eficacia de liraglutida en la reducción del contenido de grasa hepática documentado por espectroscopía por resonancia magnética y los niveles séricos de factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), una proteína que se sintetiza en el hígado, el tejido adiposo y el páncreas y aumenta la sensibilidad a la insulina, estimulando la oxidación de ácidos grasos en el hígado y la absorción de glucosa en los tejidos grasos; se evaluó en 20 pacientes con obesidad y sobrepeso, recientemente diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 y NAFLD. Se administró Liraglutida a una dosis inicial de 0,6mg/dl, haciendo un aumento de 0,6mg/dl a la dosis cada 15 días para llegar a una dosis final de 1,8mg/dl. Se siguieron estos pacientes a 12 meses y el resultado de la investigación mostró diferencia estadísticamente significativa en la reducción no solo de niveles séricos de FGF21, sino también en los niveles de transaminasas, hemoglobina glicosilada y contenido de grasa hepática (51).

En el ensayo controlado aleatorizado doble ciego, publicado en 2021 por Jendle, et al, estudiaron pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 que usaban metformina, y que paralelamente tenían diagnóstico de Insuficiencia cardiaca subclínica. La administración de los medicamentos se dio de forma gradual, para el



caso de la liraglutida 0,6 mg cada semana hasta una dosis final de 1,8 mg por día, durante un período de tratamiento de 18 semanas y a aquellos que se les suministro glimepirida se les administró 2 mg, con un aumento gradual de 1 mg cada semana, hasta alcanzar una dosis final de 4 mg por día, durante un período de tratamiento de 18 semanas. El tratamiento con liraglutida demostró una reducción en HBA1C, circunferencia abdominal y aumento en la sensibilidad de la insulina con Liraglutida. De igual forma se encontró un impacto beneficioso sobre los lípidos y el metaboloma general, incluidas las características metabólicas de la NASH, por lo que puede considerarse como un fármaco potencial con actividad contra la NASH (52).

Liu, C et al, realizaron un estudio de cohorte, abierto, de un solo brazo, en el que se incluyeron pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y Enfermedad de Hígado Graso No alcohólica, que tuvieran IMC > 24 kg/m² y se encontraran en las edades de 18 a 80 años. El estudio se enfocó en determinar el grado de reducción de la grasa hepática en pacientes antes y después del tratamiento con GLP-1. A los pacientes estudiados se les administraron 1.5 mg de Dulaglutida una vez por semana durante 3 semanas. Los resultados del estudio indican que el GLP-1 demostró una reducción significativa del contenido de grasa hepática, después de 3 meses de tratamiento, la cual fue aún mayor en aquellos pacientes con mayor contenido de grasa hepática. De igual forma se encontró que los pacientes tratados con Dulaglutida experimentaron disminución en los niveles de hemoglobina glucosilada y en la recuperación de la función de los islotes pancreáticos tras 3 meses de tratamiento (53).

Para el 2023, se lleva a cabo un Ensayo clínico fase 2, multicéntrico, controlado, doble ciego, en el que se buscó evaluar la eficacia y seguridad de un GLP 1 (Semaglutida) en pacientes con Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis compensada. Se estudiaron 71 participantes con edades de 18 a 75 años que presentaban evidencia histológica de NASH y Kleiner F4 según la clasificación de la Red de Investigación Clínica de NASH. Posteriormente los participantes fueron sometidos a un proceso de aleatorización 2:1, GLP 1 / Placebo. Al grupo que se le indico GLP1, se le administraron 2,4 mg de Semaglutida, con un ascenso de dosis gradual, durante un periodo de 48 semanas. Este ensayo no reportó una diferencia significativa en la reducción de la fibrosis hepática ni logró la resolución de la Esteatohepatitis no alcohólica (NASH). No obstante la Semaglutida si demostró en el estudio mejoría en los parámetros cardiometabólicos, y en los marcadores no



invasivos de grasa hepática y de lesión hepática que están asociados con la progresión de la fibrosis hepática (54).

En el estudio de cohorte realizado por Van Dalem et al, evaluaron la asociación entre el riesgo de Enfermedad del hígado graso no alcohólico, el uso de tiazolidinedionas y agonistas del receptor de GLP-1 en comparación con el uso de sulfonilureas e insulinas y como segundo objetivo buscaron establecer la tasa de incidencia de Hepatocarcinoma en usuarios de tiazolidinedionas y agonistas del receptor de GLP-1. Para la investigación se incluyeron en personas mayores de 18 años que contaban con prescripción de un hipoglucemiante oral o agonista del receptor GLP-1. Posteriormente se clasificaron los participantes en los grupos comparativos así: pacientes con uso de agonistas del receptor GLP-1, pacientes con sólo uso de insulinas, personas con uso de insulinas y agonistas del receptor GLP-1, y aquellos con uso de otros agentes reductores de glucosa (distintos de las insulinas y los agonistas del receptor GLP-1). Los resultados del estudio arrojan que el uso de agonistas del receptor de GLP-1 no se asoció con una disminución del riesgo de enfermedad del hígado graso no alcohólico en comparación con el uso de insulinas. No obstante, sí se asoció el uso de tiazolidinedionas a una reducción del 68 % del riesgo de enfermedad del hígado graso no alcohólico en comparación con el uso actual de sulfonilureas. Respecto a la incidencia de Hepatocarcinoma se reportó una tasa de 0.1 por cada 1000/personas año en pacientes con uso de agonistas del receptor GLP-1, la cual fue menor en comparativa con el uso de insulinas que fue de 0.4/1000 y 0,5/1000 personas año con el uso combinado (55).

El NEJM publica en el 2020, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado, con el objetivo de determinar el efecto de la semaglutida en la resolución histológica de la esteatohepatitis en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) confirmada por biopsia y fibrosis. En el estudio se incluyeron 320 participantes los cuales pasaron por un proceso de aleatorización que determinó la administración de Semaglutida en una dosis de 0,1 mg (80 pacientes), 0,2 mg (78 pacientes) o 0,4 mg (82 pacientes) o para recibir placebo, durante un periodo de 72 semanas. Los resultados del estudio muestran que aquellos pacientes tratados con Semaglutida presentaron un porcentaje significativamente mayor de resolución de NASH vs aquellos a los que les fue administrado el placebo. No obstante no se encontró evidencia significativa que sustentara una mejora en el estadio de la fibrosis entre el grupo tratado con el medicamento y el grupo control (44).



6. DISCUSIÓN

En esta revisión de alcance, se documentaron 9 artículos. La literatura documentada era diversa en el tipo de documento, sin embargo el volumen de artículos encontrados es bajo, lo que refleja una oportunidad para investigadores en el área de ampliar el conocimiento.

En el 88% de los trabajos revisados se detecta un beneficio en la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica tras el uso de GLP1-RAs. Estos beneficios están dados por disminución en el contenido graso hepático, perfil lipídico, niveles de transaminasas, triglicéridos y hemoglobina glicosilada, a la vez que parecen revertir los cambios histológicos e imagenológicos de la enfermedad.

Se utilizaron diferentes GLP1-RAs en los estudios encontrados, mostrando similitud en los desenlaces respecto a la mejoría en los parámetros histológicos como en los cardiometabólicos. Lo que aparenta reflejar no superioridad de un GLP1- RAs sobre otro, premisa que amerita desarrollar investigación que apoye o descarte esta hipótesis.

La muestra estudiada en los ensayos clínicos y cohortes es baja, lo que a pesar de arrojar resultados coherentes entre los diferentes estudios, refleja la necesidad de llevar a cabo estudios con muestras mayores que permitan dar resultados más contundentes.

Debido a que la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica, o de manera general, la enfermedad hepática crónica ambas tienen una alta incidencia a nivel mundial es importante que se genere conocimiento respecto a los métodos con los que se puede dar tratamiento a esta, de forma que se pueda prevenir su aparición, retrasar su progreso a estados más avanzados y mejorar la calidad de los pacientes que ya la padecen.

Es aquí donde se evidencia la importancia de los agonistas del receptor GLP-1 para el tratamiento de esta patología, donde debido a los beneficios que ha mostrado hasta la fecha, se consideraría valioso continuar evaluando sus efectos, especialmente a largo plazo de manera que se tenga una perspectiva más completa de cómo puede ser útil para los pacientes que puedan llegar a necesitar tratamiento para MASLD.



A partir de lo mencionado anteriormente, se puede evidenciar que si bien la literatura respecto al tema es limitada, así como los estudios que se han generado, los que existen han mostrado beneficios importantes, por lo que continuar generando investigación en el tema que permitan fomentar la calidad de vida en los pacientes que puedan llegar a requerir tratamiento de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica, siendo estos el eje central y la principal motivación que se debe tener al momento de incrementar el conocimiento que se tiene de esta patología.



7. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la literatura y los estudios revisados para la realización de la presente investigación se concluyó que los desenlaces clínicos observados en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) tratados con agonistas del receptor de glucagón-like-peptide-1 (GLP-1 RAs), en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y/o obesidad, tienden a ser de manera general positivos, siendo frecuente encontrar mejoras en los pacientes en los que su enfermedad fue tratada por este medio, razón por la cual es posible considerar que el uso de estos fármacos es una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de esta patología.

Aun así, y como ya se ha mencionado anteriormente, sigue existiendo un camino largo por recorrer en cuanto a la investigación en el tema, por lo que es importante que se siga investigando para tener una visión más global de los efectos a largo plazo que puede tener el uso de agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica, siempre desde el planteamiento de que es algo que va a mejorar la calidad de vida de quienes ya padecen la enfermedad y que se contribuirá a disminuir su incidencia a nivel mundial.



8. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés o beneficio personal independientemente de los resultados que se obtengan en el estudio. A su vez declaran respetar llevar a cabo el protocolo del estudio. Es un estudio clasificado como bajo riesgo, sin intervención ni contacto con pacientes.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (56) la cual estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, esta investigación corresponde a una investigación sin riesgo, dado que la metodología es clara en describir un estudio de revisión de la literatura, en el cual no se realizó intervención, procedimiento o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas o sociales de individuos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuo CC, Chuang MH, Li CH, Tsai YW, Huang PY, Kuo HT, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and liver outcomes in patients with MASLD and type 2 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.18502>
2. Paik James M, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi Z. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology.* 2020; 72(5): 1605-1616.
3. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73-84.
4. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, Ye Q, Huang DQ, Zhao C, Zhang J, Liu C, Chang N, Xing F, Yan S, Wan ZH, Tang NSY, Mayumi M, Liu X, Liu C, Rui F, Yang H, Yang Y, Jin R, Le RHX, Xu Y, Le DM, Barnett S, Stave CD, Cheung R, Zhu Q, Nguyen MH. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Dec;20(12):2809-2817.e28. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.002.
5. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruejo J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(7):409–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1130-0108201300070000>.
6. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Galiero R, et al. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1703. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24021703>.
7. Orrego Beltrán M. El hígado graso: un trastorno heterogéneo con alta prevalencia global. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2022;37(4):353-4. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.991>.
8. Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silenciosa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(6):544–9.
9. Nowrouzi-Sohrabi P, Rezaei S, Jalali M, Ashourpour M, Ahmadipour A, Keshavarz P, et al. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycemic control and anthropometric profiles among diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2021;893(173823):173823. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173823>.
10. Ríos-López DG, Aranda-López Y, Sosa-Garrocho M, Macías-Silva M. La plasticidad del hepatocito y su relevancia en la fisiología y la patología

- hepática. TIP Rev Esp Cienc Quím Biol. 2020;23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.225>
11. Manterola C, del-Sol M, Ottone N, Otzen T. Anatomía Quirúrgica y Radiológica del Hígado. Fundamentos para las Resecciones Hepáticas. Int J Morphol. 2017 ;35(4):1525-39. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0717-95022017000401525>.
 12. Sibulesky L. Anatomía normal del hígado: Clinical. Clin Liver Dis. 2013;2(S4): 61-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cld.275>.
 13. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. Curr Biol. 2017;27(21):1147 - 1151. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>.
 14. Gong J, Tu W, Liu J, Tian D. Hepatocytes: A key role in liver inflammation. Front Immunol. 2022;13:1083780. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1083780>.
 15. Crispe IN. Hepatocytes as immunological agents. J Immunol. 2016;196(1):17–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1501668>.
 16. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Fisiología hepática y metabolismo energético En: Sleisenger y Fordtran: Enfermedades digestivas y hepáticas fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 11ª ed. Elsevier Español. 2022; 1135–1153.
 17. Njoku DB, Chitilian HV, Kronish K. Fisiología y fisiopatología hepáticas y consideraciones anestésicas. En: Miller Anestesia Novena edición. Elsevier España, S.L.U.; 2021; 16, 420–43. DOI: 10.1016/B978-84-9113-736-8.00016-8.
 18. Pacheco-Gómez V, Caballero-Zamora A, Martínez-González S, Prado-Rebolledo O, García-Casillas A. Bioquímica y vías metabólicas de polisacáridos, lípidos y proteínas. Abanico vet [revista en Internet]. 2021 Dic [citado 2025 Ene 31] ; 11: e503. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-61322021000100205&lng=es. Epub 04-Abr-2022. <https://doi.org/10.21929/abavet2021.47>.
 19. Yip J, Geng X, Shen J, Ding Y. Cerebral gluconeogenesis and diseases. Front Pharmacol. 2016;7:521. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.0052>.
 20. Chung ST, Chacko SK, Sunehag AL, Haymond MW. Measurements of gluconeogenesis and glycogenolysis: A methodological review. Diabetes. 2015;64(12):3996–4010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/db15-0640>
 21. Legouis D, Faivre A, Cippà PE, de Seigneux S. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(8):1417–1425. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa302>

22. Jones JG. Hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2016;59(6):1098–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3940-5>.
23. World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of death. World Health Organization. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
24. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2024;29(1):101133. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.
25. Aguirre H, Pérez-Valenzuela J, Urzúa A, Lazarte R, Norero B, Ginesta A, et al. Difusión de nueva nomenclatura en esteatosis hepática. *Gastroenterología Latinoamericana*. 2023;34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.46613/gastrolat2023002-06>.
26. Restrepo-Gutiérrez JC. Una nueva nomenclatura para la enfermedad por hígado graso; producto de muchos y necesarios acuerdos. *Hepatology*. 2023;4(3):187–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.59093/27112330.97>.
27. González-Franco J, Guerrero-Bermúdez C, Muñoz-Maya O. Hígado graso: Enfoque para el médico general. En: Universidad de Antioquia, editor. *XXI Actualización en Medicina Interna*. 2021. p. 118–24.
28. Aleman L, Dufeu MS, Fuenzalida C, Ortiz-López N, Pinto A, Simian D, et al. El estrés psicosocial en la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD): sobreposición desfavorable. *Rev Hosp Clín Univ Chile* [Internet]. 2024. [citado el 04 de febrero de 2025];35(1):31–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5354/2735-7996.2024.74638>
29. Echavarría V, del Barrio M, Iruzubieta P, Arias-Loste MT, Crespo J. Diagnostic and treatment protocol for metabolic dysfunction-associated hepatic steatosis. *Medicine (Spain)*. 2024;14(6):328–33. DOI 10.1016/j.med.2024.03.014.
30. López-Almada G, Domínguez-Avila JA, González-Aguilar GA, Mejía-León ME, Salazar-López NJ. Abordaje preventivo en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Epistemos*. 2022;16(32). DOI 10.36790/epistemos.v16i32.185.
31. Arab JP, Castro L, Gómez PC, Vignolo P, Arrese M, Barrera F, et al. Resumen ejecutivo: Enfermedad por hígado graso no alcohólico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2: Postura conjunta de la Asociación Chilena de Hepatología (ACHHEP) y la Sociedad Chilena de Diabetología (SOCHIDIAB). *Revista médica de Chile*. 2021;149:1360–71. DOI 10.4067/s0034-98872021000901360.

32. Xu S, Kong L, Li L, Wang C, Gu J, Luo H, et al. Farnesoid X receptor overexpression prevents hepatic steatosis through inhibiting AIM2 inflammasome activation in nonalcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2024;1870(2):166930. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166930>.
33. Bitler J, Risso A, Sguiglia S, Terceiro D, Botargues MM. Abordaje de la esteatosis hepática en atención primaria. Evidencia Actualización en la Práctica Ambulatoria [Internet]. 2024 May 1 [citado 2 de febrero 2025];27(2). Disponible en: <https://doi.org/10.51987/evidencia.v27i3.7123>
34. Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY, et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Frontiers in Endocrinology.* 2023;14. Disponible en: 10.3389/fendo.2023.1085799.
35. Kim MJ, Kim SC, Kim JM, Kim BH. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Does Not Increase the Risk of Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes and Metabolism Journal (DMJ).* 2025 Jan 31;49(1):49. Disponible en: <https://doi.org/10.4093/dmj.2024.0105>.
36. Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855395/>.
37. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, Meeran K. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA [Internet].* 2018 Jan 1 [citado 3 de febrero 2025];319(15):1580. Disponible en: 10.1001/jama.2018.3024
38. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. PMID: 31643176.
39. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism.* 2006 1;3(3):153–65. Disponible en: 10.1016/j.cmet.2006.01.004.
40. García Seco JA. Tratamiento con agonistas del receptor del GLP-1 en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 en la práctica clínica habitual. RUIdeRA Repositorio Institucional de la UCLM. 2018; Disponible en: <https://hdl.handle.net/10578/16478>.
41. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England journal of medicine.* 2021;384(11):989–1002. Disponible en: 10.1056/NEJMoa2032183.
42. Hayat J, Shah NP, Agarwala A, Khan MS, Butler J. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: What Do Clinicians Need to Know? *Current*

- Atherosclerosis Reports. 2024;26(8):341–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01214-6>.
43. Sánchez AR. Enfermedad por hígado graso no alcohólico y opciones de tratamiento con análogos de receptor de GLP-1. 2023 May 12 [citado 3 de febrero 2025]; Disponible en: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab578>.
 44. Newsome PN. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England journal of medicine*. 2021 Jan 1 [citado 3 de febrero 2025];384(12):1113–24. Disponible en: 10.1056/NEJMoa2028395.
 45. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team; Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
 46. Jara Ramón XO, Orellana Bernal PV. Update on the pharmacological approach to Metabolic Dysfunction Associated Steatosis disease. *Salud ConCiencia*; Vol 2 No 2 (2023); e33*Salud ConCiencia*; Vol 2 Núm 2 (2023); e332953-52471055204/scc.v2i2. 2023 Jan 1 [citado 5 de febrero 2025]; Disponible en: <https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e33>.
 47. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. *Diabetologia*. 2024;67(11):2375–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-024-06196-3>.
 48. Park MJ, Kim H, Kim K, Kim MG. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thiazolidinediones on treating non-alcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023 Jul 1 [citado 5 de febrero 2025];29(3):693–704. Disponible en: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0330>.
 49. Harrison SA, Browne SK, Suschak JJ, Tomah S, Gutierrez JA, Yang J, et al. Effect of pemvidutide, a GLP-1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Hepatology*. 2025 Jan 1 [citado 5 de febrero 2025];82(1):7–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.006>.
 50. Unsal IO, Calapkulu M, Sencar ME, Cakal B, Ozbek M. Evaluation of NAFLD fibrosis, FIB-4 and APRI score in diabetic patients receiving exenatide treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*. 2022 Jan 7



- [citado 5 de febrero 2025];12(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.006>.
51. Li X, Wu X, Jia Y, Fu J, Zhang L, Jiang T, et al. Liraglutide Decreases Liver Fat Content and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Newly Diagnosed Overweight Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Diabetes Research*. 2021 Oct 8 [citado 5 de febrero 2025];1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/3715026>.
52. Jendle J, Hyötyläinen T, Orešič M, Nyström T. Pharmacometabolomic profiles in type 2 diabetic subjects treated with liraglutide or glimepiride. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):237. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01431-2>.



11. ANEXOS

Anexo A (adjunto)

Anexo B (adjunto)

