



Revisión

Efectos de los fármacos con acción GLP-1 sobre las comorbilidades o enfermedades relacionadas con obesidad

Nuria Vilarrasa^{a,b} y Silvia Pellitero^{c,*}^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^b CIBERDEM-CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, España^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol-IGTP, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2025

Aceptado el 14 de junio de 2025

Palabras clave:

Análogos GLP-1

Obesidad

Esteatosis hepática

Enfermedad hepática metabólica

Apneas del sueño

Nefropatía

Comorbilidades

RESUMEN

Los fármacos con acción sobre el receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) son efectivos en el tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad, como la apnea obstructiva del sueño (AOS), la enfermedad hepática metabólica (EHMET) y la enfermedad renal crónica (ERC). En AOS, estudios con agonistas del receptor del GLP-1 (ArGLP-1) de primera generación y coagonistas (GLP-1/GIP) han mostrado mejoría significativa en el índice apnea-hipopnea y en la reducción de peso.

En EHMET, ArGLP-1 y coagonistas (GLP-1/GIP o GLP-1/glucagón) han mostrado reducir la grasa hepática, mejorar la fibrosis y resolver esteatohepatitis, con resultados prometedores en ensayos como ESSENCE y SYNERGY-NASH. En ERC, semaglutida ha demostrado reducir eventos renales y la progresión de la enfermedad. Estos fármacos, además de los beneficios metabólicos y cardiovasculares, representan un enfoque integral para tratar la obesidad y sus complicaciones inflamatorias, con datos prometedores en la psoriasis y la hidrosadenitis supurativa.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

GLP-1-based therapies for obesity: Impact on comorbidities or obesity-related diseases

ABSTRACT

Agents targeting the glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) are effective in managing metabolic conditions associated with obesity, such as obstructive sleep apnea (OSA), metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), and chronic kidney disease (CKD). In OSA, studies with first generation GLP-1R agonists (ArGLP-1) and co-agonists (GLP-1/GIP) have demonstrated significant improvements in the apnea-hypopnea index and weight reduction. In MASLD, GLP-1RAs and co-agonists (GLP-1/GIP or GLP-1/glucagon) have shown efficacy in reducing hepatic fat, improving fibrosis, and resolving steatohepatitis, with promising results from trials such as ESSENCE and SYNERGY-NASH. In CKD, semaglutide has been associated with a reduction in renal events and slower disease progression. Beyond their metabolic and cardiovascular benefits, these agents represent a comprehensive approach to treating obesity and its complications, with ongoing research exploring their potential indications in chronic inflammatory diseases such as psoriasis and hidradenitis suppurativa.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Keywords:

GLP-1 analogs

Obesity

Hepatic steatosis

Sleep apneas

Metabolic liver disease

Kidney disease

Comorbidities

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: spellitero.germanstrias@gencat.cat (S. Pellitero).

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial caracterizada por una disfunción del tejido adiposo, que no solo se manifiesta en un exceso de masa grasa, sino que también conlleva profundas alteraciones metabólicas e inflamatorias. Uno de los mecanismos clave en la fisiopatología de la obesidad es la inflamación crónica de bajo grado, mediada por la producción de citocinas proinflamatorias y adipocinas que contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina y a una activación persistente del sistema nervioso simpático, lo que genera un aumento de la presión arterial y favorece la disfunción endotelial, incrementando el riesgo cardiovascular. Este desequilibrio metabólico y neurohormonal también conduce al desarrollo de tejido adiposo ectópico, en órganos como el hígado y los riñones. Como consecuencia, se desarrollan una serie de comorbilidades estrechamente ligadas a la obesidad, tales como la apnea obstructiva del sueño (AOS), la enfermedad hepática metabólica, la nefropatía por obesidad y ciertas afecciones dermatológicas, entre otras.

En este capítulo, abordaremos de manera resumida el impacto terapéutico de los fármacos con acción sobre el receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades. Estos fármacos han demostrado no solo ser efectivos en la reducción del peso corporal, sino que también han mostrado beneficios adicionales sobre diversas enfermedades asociadas a la obesidad que afectan de manera muy prevalente a las personas que conviven con obesidad (fig. 1).

Efectos de los fármacos con acción sobre el receptor del GLP-1 en la apnea obstructiva del sueño

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la AOS. Aproximadamente el 70% de los pacientes con AOS tienen obesidad y en pacientes con obesidad grave la prevalencia de AOS varía entre el 40% y el 90%^{1,2}. La obesidad contribuye al desarrollo de la AOS principalmente a través del exceso de tejido adiposo que rodea la vía aérea superior que puede causar estrechamiento de las vías respiratorias e incrementar su tendencia al colapso durante el sueño³. Además, el aumento de la adiposidad visceral abdominal disminuye los volúmenes pulmonares, incluyendo la capacidad residual funcional, y reduce la tracción sobre la faringe, lo que conduce a un aumento en la colapsabilidad de la faringe y, en consecuencia, a la AOS⁴. Se requiere una pérdida de peso $\geq 5\%$ e idealmente $\geq 10\%$ para reducir la prevalencia de AOS grave^{5,6}. En el estudio *Sleep AHEAD*, los pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad que fueron asignados aleatoriamente a una intervención intensiva de cambios del estilo de vida lograron una pérdida del 10% de su peso inicial y alcanzaron una tasa de remisión de la AOS más de 3 veces superior a la del grupo control (13,6% frente a 3,5%, respectivamente). La pérdida de peso no solo se asocia a una disminución en el índice de apneas e hipopneas (IAH), sino también a una mejora en la hipoxemia⁷ y las comorbilidades cardiometabólicas asociadas⁸.

Los agonistas del receptor GLP-1 (ArGLP-1) de primera generación han mostrado ser eficaces para el tratamiento de la AOS de manera conjunta con el tratamiento dietético. Existen varios estudios publicados al respecto de baja calidad, casos controles, retrospectivos y algún estudio aleatorizado exploratorio prueba de concepto⁹⁻¹³. Destacan, sin embargo, dos estudios controlados y aleatorizados de mayor calidad. En uno de ellos pacientes con DM2 y AOS grave fueron aleatorizados a un grupo de tratamiento con CPAP y

liraglutida a dosis hasta 1,8 mg (n=45) o a un grupo control tratado con CPAP y tratamiento médico sin incluir liraglutida (n=45). Se observó a los 3 meses una reducción en el IAH de $31,0 \pm 7,3$ a $26,1 \pm 7,1$, $p < 0,001$ en el grupo con liraglutida, sin diferencias significativas en el grupo control¹⁴. En el estudio *Scale Sleep Apnea*, personas con obesidad (IMC $39,1 \text{ kg/m}^2$) sin DM2 y con AOS moderada (IAH 15-29,9 eventos por hora) o grave (IAH ≥ 30 eventos por hora) sin CPAP fueron aleatorizadas a recibir durante 32 semanas liraglutida 3 mg (n=180) o placebo (n=179), junto con dieta y ejercicio¹⁵. Con liraglutida se alcanzó una mayor pérdida ponderal comparada con placebo ($-5,7\%$ frente a $-1,6\%$, diferencia estimada en el tratamiento: $-4,2\%$, $p < 0,0001$) y una mayor reducción en el IAH ($-12,2$ frente a $-6,1$ eventos por hora, diferencia estimada en el tratamiento: $-6,1$ eventos por hora, $p = 0,0150$). La mejora en los parámetros de la AOS se asoció con el grado de pérdida de peso.

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio SURMOUNT-OSA con tirzepatida (coagonista del receptor GLP-1/GIP)¹⁶. Este estudio consistió en dos ensayos controlados, aleatorizados: en el ensayo 1 los participantes no recibían CPAP (IMC medio: $39,1 \text{ kg/m}^2$; IAH medio: 51,5 eventos por hora) y sí en el ensayo 2 (IMC $38,7 \text{ kg/m}^2$, 49,5 eventos por hora). Los participantes fueron aleatorizados a recibir tirzepatida (10 mg o 15 mg) o placebo durante 52 semanas. En el ensayo 1, el cambio medio en el IAH a las 52 semanas fue de $-25,3$ eventos por hora con tirzepatida y $-5,3$ eventos por hora con placebo, diferencia estimada en el tratamiento de -20 eventos por hora ($p < 0,001$). En el ensayo 2, el cambio medio en el IAH a las 52 semanas fue de $-29,3$ eventos por hora con tirzepatida y $-5,5$ eventos por hora con placebo, diferencia estimada en el tratamiento de $-23,8$ eventos por hora ($p < 0,001$). En el ensayo 1, el porcentaje de pérdida de peso en los pacientes con tirzepatida fue del $-17,7$ comparado con $-1,6$ en placebo, diferencia estimada en el tratamiento $-16,1$ ($p < 0,001$) y en el ensayo 2 también se observaron resultados similares $-19,6$ y $-2,3$, respectivamente, con un diferencial de $-17,3$ ($p < 0,001$). Los participantes que recibieron tirzepatida también mostraron reducción significativa de la presión arterial sistólica y de la proteína C reactiva.

La integración de los ArGLP-1 y coagonistas en el manejo de la AOS representa un enfoque terapéutico que aborda no solo los síntomas, sino también los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares subyacentes. Estos resultados conllevarán, sin duda, la inclusión de estos fármacos en el algoritmo de tratamiento de las personas con AOS y obesidad de manera coadyuvante a los cambios del estilo de vida.

Efectos de los fármacos con acción sobre el receptor del GLP-1 y la enfermedad hepática metabólica

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (EHMET o MASLD en inglés) afecta al 25% de la población adulta mundial y se espera que aumente en Europa un 40% entre 2016 y 2030. La EHMET está relacionada con la obesidad, resistencia a la insulina y DM2, y puede progresar a esteatohepatitis, aumentando el riesgo de eventos hepáticos y mortalidad. En personas con obesidad, la prevalencia de EHMET es del 75%. La evolución de la esteatohepatitis empeora con la edad y la presencia de DM2, pero mejora con la pérdida de peso: una pérdida de peso superior al 10% mejora la esteatosis en el 100% de los casos, resuelve la esteatohepatitis en el 90% y revierte la fibrosis existente en al menos un estadio en el 81% de las personas¹⁷.

Los actuales fármacos con acción sobre el receptor del GLP-1, como la semaglutida y tirzepatida, han demostrado inducir

ArGLP-1; ArGLP-1/GIP y ArGLP-1/Glucagón

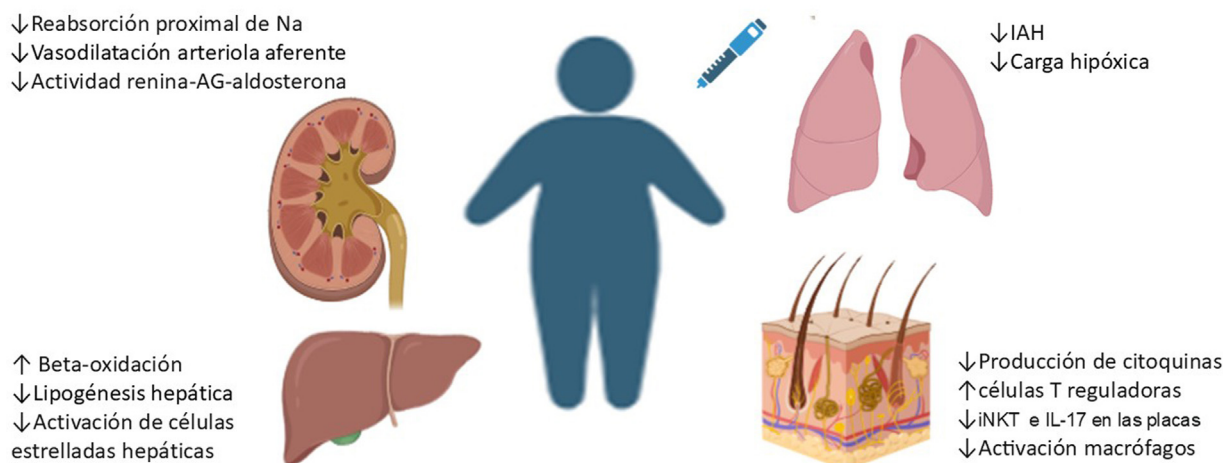


Figura 1. Mecanismos propuestos de actuación de los fármacos con acción GLP-1.

AG: angiotensina; ArGLP-1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; IAH: índice de apneas e hipopneas; IL: interleucina; iNKT: células NKT invariantes.

pérdidas de peso clínicamente significativas, lo que sugiere un potencial terapéutico relevante en la mejora de la EHMET. Además, se han desarrollado nuevos agonistas duales y triagonistas sobre los receptores GLP-1, GIP y glucagón, como cotadutida, survodutida, pemvidutida y retatrutida, que muestran resultados prometedores en EHMET, aunque sus mecanismos aún no se comprenden completamente¹⁷⁻¹⁹.

Agonistas de GLP-1R en esteatohepatitis

Los ArGLP-1 han demostrado ser eficaces para lograr pérdidas de peso muy significativas (superiores a un 6% los de primera generación y a un 15% los de segunda generación) en pacientes con obesidad, tanto con DM2 como sin DM2, por lo que se espera que beneficien a pacientes con esteatohepatitis^{18,19}.

La pérdida de peso lograda por estos fármacos no es el único factor que explica la mejoría en la esteatohepatitis con ArGLP-1. Estos fármacos mejoran la capacidad de los hepatocitos para manejar el exceso de ácidos grasos no esterificados, modulando procesos clave como el transporte de lípidos, la betaoxidación y la lipogénesis *de novo*, todos ellos implicados en la patogénesis de la esteatohepatitis. No obstante, aunque no se han identificado receptores GLP-1 en hepatocitos, sí se han detectado en células endoteliales y los linfocitos T intrahepáticos, sugiriendo que estos podrían mediar parte de los beneficios terapéuticos del GLP-1 en la EHMET¹⁷.

Liraglutida, administrada a una dosis de 1,8 mg diarios durante 48 semanas, demostró resolución de la esteatohepatitis no alcohólica (sin empeoramiento de la fibrosis) en el 39% de los pacientes, en comparación con el 9% con placebo, en un ensayo de fase 2 que incluyó a 23 pacientes con obesidad (IMC $34,2 \pm 4,7$ kg/m²) y evidencia clínica de esta enfermedad. Además, en el mismo trabajo, menos pacientes en el grupo de liraglutida presentaron progresión de fibrosis comparado con el placebo, sin diferencias en la inflamación lobulillar ni en el puntaje general de actividad de NAFLD²⁰.

En un ensayo clínico de fase 2, la semaglutida a dosis de 0,4 mg diarios mostró una resolución de NASH (sin empeoramiento de fibrosis) en un 59% de los pacientes, comparado con un 14% en el grupo placebo, en 320 pacientes con obesidad, NASH y fibrosis F2-F3 tras 72 semanas de tratamiento. Sin embargo, este ensayo no mostró una mejora significativa en el estadio de la fibrosis²¹.

En cirrosis compensada derivada de EHMET, en un primer trabajo la semaglutida a dosis de 2,4 mg no mejoró significativamente

la fibrosis ni logró la resolución de la NASH en comparación con el placebo en un ensayo realizado en 71 pacientes con un IMC medio de 34,9 kg/m² (53 con DM2). Sin embargo, la semaglutida 2,4 mg condujo a reducciones en las enzimas hepáticas, la esteatosis hepática (pero no la rigidez) y los niveles del biomarcador hepático exploratorio péptido procolágeno 3 respecto a placebo²².

Más recientemente se ha publicado resultados del estudio ESSENCE, que es un ensayo fase 3 aleatorizado, doble ciego, que evalúa la eficacia y seguridad de semaglutida 2,4 mg/semana en 1.200 adultos con esteatohepatitis y fibrosis hepática en estadios 2-3. Recientemente se han publicado resultados de un análisis intermedio realizado a 72 semanas en los primeros 800 pacientes con esteatohepatitis confirmada con biopsia y fibrosis estadio 2 o 3. En este análisis, semaglutida 2,4 mg/semana logró una resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis en un 62,9% de los pacientes, frente al 34% en el grupo placebo, y una reducción de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis en un 36,8% de los casos, comparado con un 22,4% en el grupo placebo²³.

Coagonista GLP-1/GIP: tirzepatida

La efectividad de tirzepatida en la EHMET se atribuye a la potente pérdida de peso inducida y a los efectos metabólicos adicionales derivados de su doble agonismo GIP y GLP-1, particularmente los efectos del GIP sobre el tejido adiposo subcutáneo que parecen ser independientes de la pérdida de peso. La activación del receptor GIP en tejido adiposo aumenta el flujo sanguíneo e incrementa la captación de triglicéridos posprandiales, mejorando la sensibilidad a la insulina, lo que evitaría el depósito ectópico de grasa en el hígado.

En un subestudio del ensayo de fase 3 SURPASS-3, en pacientes con DM2 y esteatosis hepática, tirzepatida, tras 52 semanas de tratamiento en dosis de 10 mg y 15 mg, redujo significativamente el contenido de grasa hepática con una diferencia estimada de -4,71% frente a insulina degludec²⁴.

Recientemente, se han publicado los resultados del ensayo clínico de fase 2 SYNERGY-NASH, realizado en pacientes con obesidad y esteatohepatitis con fibrosis moderada a grave. Este estudio demostró que tirzepatida en dosis de 5, 10 y 15 mg logró una resolución de la esteatohepatitis (sin empeoramiento de la fibrosis) en un 44%, 56% y 62% de los casos, respectivamente, en comparación

con un 10% en el grupo placebo. Además, se observó que tirzepatida mejoró al menos un estadio de fibrosis en un 51-55% de los participantes, frente al 30% en el grupo placebo. Tirzepatida se asoció a cambios en la puntuación de actividad de la esteatohepatitis y sus componentes individuales (esteatosis, inflamación lobular y balonamiento hepatocelular) y hubo una disminución en la cuantificación de grasa hepática y biomarcadores séricos. En este estudio los pacientes presentaron una reducción significativa en el peso de $-10,7$ a $-15,6\%$, dependiendo de la dosis, en comparación con placebo ($-0,8\%$)²⁵.

Coagonistas GLP-1/glucagón

La acción agonista del glucagón promueve la oxidación de ácidos grasos hepáticos e inhibe la lipogénesis, lo que podría proporcionar un mecanismo más potente para reducir el contenido de grasa hepática que la pérdida de peso por sí sola, proporcionando así acciones terapéuticas para EHMET y/o esteatohepatitis.

Resumen de los principales agonistas duales GLP-1R/glucagón en EHMET

- Cotadutida es un agonista dual GLP-1R/GCGR en una proporción de 5:1. El estudio PROXYMO evaluó su seguridad y eficacia en 74 pacientes con esteatohepatitis no cirrótica y fibrosis confirmada por biopsia (IMC 37 kg/m^2 ; DM2 en 55%), mostrando mejoras significativas en la fracción de grasa hepática, transaminasas, el marcador de fibrogénesis PRO-C3 y en parámetros metabólicos después de 19 semanas de tratamiento con 600 mg de cotadutida frente a placebo²⁶.
- Survodutida es un agonista dual GLP-1R/GCGR en una proporción de 8:1 que también demostró eficacia en un ensayo de fase 2 de 48 semanas realizado en 293 adultos (IMC $35,81 \pm 6,41 \text{ kg/m}^2$, DM2 en 39%) con esteatohepatitis y fibrosis F1 a F3. La esteatohepatitis mejoró sin empeoramiento de la fibrosis en un 47%, 62% y 43% en las dosis de 2,4, 4,8 y 6,0 mg, respectivamente, en comparación con el 14% del placebo. Además, el 34% de los participantes en el grupo de 6,0 mg mostraron una mejora en la fibrosis en al menos un estadio frente al 22% del grupo de placebo²⁷.
- Pemvidutida, en otro ensayo fase 2 controlado con placebo de 12 semanas que evaluó el contenido de grasa hepática con resonancia, demostró en 94 pacientes con EHMET (IMC medio $36,2 \text{ kg/m}^2$) una reducción del 68,5% en el contenido de grasa hepática, una mejoría en los marcadores de inflamación hepática y una pérdida de peso del 4,3% con la dosis de 1,8 mg/semana. En el grupo placebo, la reducción de grasa hepática fue del 0,2%, sin cambios clínicamente significativos en los marcadores hepáticos ni en el peso corporal²⁸.
- Efinopepgutida: en un ensayo fase 2 de 145 participantes con IMC inicial de $34,3 \text{ kg/m}^2$ (33,1% con DM2) efinopepgutida 10 mg respecto a semaglutida 1 mg mostró una mayor reducción del contenido de grasa hepática evaluada por resonancia en 24 semanas (72,7% frente a 42,3%, respectivamente) con una pérdida de peso similar (8,5% frente a 7,1%, respectivamente)²⁹.

La disponibilidad de estos agonistas duales y triples podría impactar significativamente el tratamiento futuro de la EHMET, especialmente en personas con DM2 y obesidad. Dados los efectos beneficiosos relacionados con el hígado, así como los beneficios cardiovasculares, renales y el perfil de seguridad favorable, los GLP-1RA deben considerarse para el tratamiento de la EHMET, especialmente en casos de obesidad y DM2, como se ha reflejado en las guías recientes.

Efectos de los fármacos con acción sobre el receptor del GLP-1 y la enfermedad renal crónica

El estudio FLOW³⁰ evaluó el impacto de la semaglutida a dosis de 1 mg en pacientes con DM2, obesidad (IMC medio $32 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$) y enfermedad renal crónica, asignando aleatoriamente a 3.533 pacientes para recibir semaglutida semanal (1,0 mg) o placebo durante 52 semanas. Los resultados mostraron que la semaglutida redujo el riesgo de eventos principales relacionados con la enfermedad renal en un 24% en comparación con el placebo, además de disminuir los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad por cualquier causa. Además, la disminución anual del filtrado glomerular (eGFR) fue menos pronunciada en el grupo de semaglutida. Estos hallazgos sugieren que la semaglutida puede ser una opción prometedora para reducir los riesgos renales y cardiovasculares en esta población de pacientes.

También se ha realizado un subanálisis del estudio SELECT³¹ sobre los efectos renales de 2,4 mg semanales de semaglutida que incluyó pacientes con obesidad y enfermedad cardiovascular sin DM2 ($n = 17.604$) asignados aleatoriamente a semaglutida 2,4 mg o placebo durante 182 semanas. En este subanálisis, semaglutida demostró beneficios renales en personas con obesidad y riesgo cardiovascular alto, pero sin DM2, reduciendo de manera significativa los eventos adversos renales (semaglutida [1,8%] frente a placebo [2,2%]) y desacelerando la caída del filtrado glomerular (semaglutida $-0,78$ frente a placebo $-1,17 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$). De este modo, semaglutida parece útil en la prevención de la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con obesidad incluso de alto riesgo cardiovascular.

Efectos de los fármacos con acción sobre el receptor del GLP-1 y enfermedades de la piel

Algunos estudios muy preliminares han sugerido que la pérdida de peso y la mejoría de la inflamación crónica asociada al tratamiento con ArGLP-1 puede tener un efecto positivo en pacientes con enfermedades dermatológicas como la psoriasis y la hidrosadenitis supurativa (HS). Ambas enfermedades se asocian a una inflamación local y/o sistémica aumentada y con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, obesidad y DM2^{32,33}.

La psoriasis en concreto se considera una enfermedad inflamatoria asociada con la expansión y activación de las células T helper (Th)1, Th17 y Th22, así como con un aumento de la expresión y concentraciones de citoquinas inflamatorias detectables localmente en las lesiones cutáneas y con frecuencia a nivel sistémico. Se han publicado varias series de casos que han descrito una discreta mejoría de las lesiones psoriásicas con el tratamiento con ArGLP-1 (liraglutida, exenatida, semaglutida)³⁴⁻³⁷ y en otros no³⁸. El aislamiento del receptor de GLP-1 en las células NKT invariantes (iNKT) y la observación de que el tratamiento con su agonista provoca una reducción del número de células iNKT en las placas psoriásicas, su aumento a nivel circulatorio, la inhibición de la secreción de citoquinas por su parte, y la reducción del número de células T γ δ y expresión de IL-17 en las placas psoriásicas, sugiere que la mejoría cutánea es mediada por estas acciones inmunorreguladoras del GLP-1^{35,36}.

Respecto a la HS, se ha descrito en algún caso clínico una mejoría clínica tras un tratamiento combinado incluyendo liraglutida³⁹. En una serie prospectiva de casos, que incluyó 14 pacientes con HS tratados con liraglutida 3 mg durante 3 meses, se observó una disminución de la gravedad de las lesiones utilizando el sistema de estadificación de Hurley ($2,6 \pm 0,5$ frente a $1,1 \pm 0,3$; $p = 0,002$) junto con una mejoría de la calidad de vida⁴⁰. De manera similar, en una cohorte de 30 pacientes con HS el tratamiento con semaglutida (dosis media de 0,8 mg

semanal) durante 8 meses mostró una mejoría en las lesiones cutáneas y calidad de vida⁴¹.

De lo anterior se desprende que el efecto antiinflamatorio y de mejoría de los parámetros metabólicos de los ArGLP-1 puede ser de utilidad para el tratamiento de las enfermedades cutáneas asociadas a inflamación sistémica^{42,43}. Sin embargo, su uso para este propósito no está aprobado, y se necesita más investigación para evaluar su eficacia y seguridad en estas enfermedades dermatológicas.

Conclusión

Los fármacos con acción sobre el receptor del GLP-1 representan una estrategia terapéutica integral frente a la obesidad y sus complicaciones metabólicas e inflamatorias. Más allá de la pérdida de peso, sus efectos beneficiosos en órganos diana como el hígado, el riñón y el tejido inflamatorio subcutáneo refuerzan su potencial como tratamiento sistémico en enfermedades como la esteatohepatitis, la enfermedad renal crónica, la AOS y otras comorbilidades asociadas.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Consideraciones éticas

En el presente trabajo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

NV ha recibido honorarios por conferencias o financiación para la asistencia de congresos y cursos de Novo-Nordisk, Lilly y Boehringer Ingelheim.

SP ha recibido honorarios por conferencias o financiación para la asistencia de congresos y cursos de Novo Nordisk, Eli Lilly y Boehringer Ingelheim.

Bibliografía

- Ling IT, James AL, Hillman DR. Interrelationships between body mass, oxygen desaturation, and apnea-hypopnea indices in a sleep clinic population. *Sleep*. 2012;35:89–96. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1592>.
- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99:1592–9. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00587.2005>.
- Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108:430–5. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00919.2009>.
- Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, Thomson KJ, Ryan MK, Thompson CC, et al. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 2009;32:1579–87. <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/32.12.1579>.
- Georgoulis M, Yiannakouris N, Kechribari I, Lamprou K, Perraki E, Vagiakis E, et al. Dose-response relationship between weight loss and improvements in obstructive sleep apnea severity after a diet/lifestyle interventions: secondary analyses of the “MIMOSA” randomized clinical trial. *J Clin Sleep Med*. 2022;18:1251–61. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.9834>.
- Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1619–26. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.266>.
- Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*. 1996;19:104–15. <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/19.2.104>.
- Stelmach-Mardas M, Brajer-Luftmann B, Kuśnierczak M, Batura-Gabryel H, Piorunek T, Mardas M. Body Mass Index Reduction and Selected Cardiometabolic Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10:1485. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10071485>.
- García de Lucas MD, Olalla Sierra J, Piña Fernández J. Liraglutide treatment in a patient with HIV, type 2 diabetes and sleep apnea-hypopnea syndrome. *Diabetes Metab*. 2015;41:102–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2014.10.005>.
- Liu K, Yuan H, Wang D, Yuan Q, Shi X. Effects of liraglutide on sleep-disordered breathing and diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chin J Diabetes Mellit*. 2020;12:86–91.
- O'Donnell C, Crilly S, O'Mahony A, O'Riordan B, Traynor M, Gitau R, et al. Continuous Positive Airway Pressure but Not GLP1-mediated Weight Loss Improves Early Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Proof-of-Concept Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21:464–73. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202309-821OC>.
- Idris I, Abdulla H, Tilbrook S, Dean R, Ali N. Exenatide improves excessive daytime sleepiness and wakefulness in obese patients with type 2 diabetes without obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2013;22:70–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01030.x>.
- Gomez-Peralta F, Abreu C, Castro JC, Alcarria E, Cruz-Bravo M, García-Llorente MJ, et al. An association between liraglutide treatment and reduction in excessive daytime sleepiness in obese subjects with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:78. <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-015-0074-6>.
- Jiang W, Li W, Cheng J, Li W, Cheng F. Efficacy and safety of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2023;27:1687–94. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-022-02768-y>.
- Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:1310–9. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2016.52>.
- Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024;391:1193–205. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2404881>.
- Huttasch M, Roden M, Kahl S. Obesity and MASLD: Is weight loss the (only) key to treat metabolic liver disease? *Metabolism*. 2024;157:155937. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155937>.
- Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care*. 2024;47:1873–88. <http://dx.doi.org/10.2337/dci24-0003>.
- Kusminski CM, Perez-Tilve D, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH, Scherer PE. Transforming obesity: The advancement of multi-receptor drugs. *Cell*. 2024;187:3829–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.003>.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679–90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X).
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1113–24. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
- Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjaer MS, Krarup N, et al. Semaglutide 24 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:511–22. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00068-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00068-7).
- Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjaer MS, et al. ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025;392:2089–99. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2413258>.
- Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:393–406. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00070-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00070-5).
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalaanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391:299–310. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>.
- Shankar SS, Daniels SJ, Robertson D, Sarv J, Sánchez J, Carter D, et al. Safety and Efficacy of Novel Incretin Co-agonist Cotadutide in Biopsy-proven Noncirrhotic EHNA With Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:1847–57.e11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2024.04.017>.
- Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in EHNA and Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391:311–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2401755>.
- 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. *J Hepatol*. 2025;82:7–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.006>.
- Romero-Gómez M, Lawitz E, Shankar RR, Chaudhri E, Liu J, Lam RLH, et al. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023;79:888–97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.013>.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391:109–21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.
- Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024;30:2058–66. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-024-03015-5>.
- Tashiro T, Sawada Y. Psoriasis and Systemic Inflammatory Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23:4457. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23084457>.

33. Agnese ER, Tariche N, Sharma A, Gulati R. The Pathogenesis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Cureus*. 2023;15:e49390, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.49390>.
34. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1440–3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x>.
35. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011;54:2745–54, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2232-3>.
36. Buysschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van Belle A, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T-cell number: a prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171:155–61, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12886>.
37. Costanzo G, Curatolo S, Busà B, Belfiore A, Gullo D. Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1530/EDM-21-0007>, 21-0007.
38. Faurschou A, Gyldenløve M, Rohde U, Thyssen JP, Zachariae C, Skov L, et al. Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients—a randomized placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:555–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12629>.
39. Khandalavala BN. A Disease-Modifying Approach for Advanced Hidradenitis Suppurativa (Regimen with Metformin, Liraglutide, Dapsone, and Finasteride): A Case Report. *Case Rep Dermatol*. 2017;9:70–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000473873>.
40. Nicolau J, Nadal A, Sanchís P, Pujol A, Masmiquel L, Nadal C. Liraglutide for the treatment of obesity among patients with hidradenitis suppurativa. *Med Clin (Barc)*. 2024;162:118–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2023.11.007>.
41. Lyons D, Louly Nathan A, Pender E, Murray G, Smith C, Kirby B, et al. Semaglutide for weight loss in people with obesity as an adjunctive treatment for hidradenitis suppurativa: its impact on disease control and quality of life. *Br J Dermatol*. 2024;191:631–3, <http://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljae216>.
42. Drucker DJ, Rosen CF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and psoriasis: diabetes meets dermatology. *Diabetologia*. 2011;54:2741–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2297-z>.
43. Krajewski PK, Złotowska A, Szepietowski JC. The Therapeutic Potential of GLP-1 Receptor Agonists in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review of Anti-Inflammatory and Metabolic Effects. *J Clin Med*. 2024;13:6292, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13216292>.