

EDITORIAL

Controversias de los efectos del tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 sobre el vaciamiento gástrico

Controversies on the effects of GLP-1 receptor agonist treatment on gastric emptying

Miguel A. Rubio-Herrera^{a,b,*} e Irene Bretón Lesmes^{b,c}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ARGLP-1) han tenido un crecimiento exponencial desde su comercialización en 2005 para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) y la obesidad. Los ARGLP-1 no solo ejercen una potente acción incretínica mejorando el control glucémico, sino que también reducen de manera significativa el peso corporal y el riesgo cardiovascular, renal o de enfermedad metabólica hepática¹⁻⁴. Sin embargo, las acciones de los ARGLP-1 sobre la motilidad gastrointestinal, con la frecuente aparición de síntomas (náuseas, vómitos, distensión abdominal, diarreas o estreñimiento), constituyen un serio motivo de preocupación entre endoscopistas y anestesiólogos por el riesgo potencial de estos pacientes a tener una mayor retención de residuo gástrico y de aspiración.

Los ARGLP-1, en efecto, ejercen acciones sobre la relajación del fundus gástrico, la reducción de la secreción ácida y la inhibición de la contractilidad antral, acciones que son dependientes de la estimulación parasimpática, vagal⁵.

Sin embargo, no está claramente definido el impacto que supone el retraso del vaciamiento gástrico sobre la sedación y los riesgos de aspiración durante la anestesia. Existe abundante literatura sobre el tema, pero es muy heterogénea por el tipo de diseño de los estudios, las diferentes formas de evaluación del contenido gástrico, las distintas moléculas de ARGLP-1 analizadas y la variedad de pautas de tratamiento que son administradas a poblaciones no siempre homogéneas.

La pregunta que nos surge a los clínicos que empleamos ARGLP-1 es si estos fármacos retrasan el vaciamiento gástrico de manera transitoria o permanente y qué repercusiones pueden tener cuando los pacientes se someten a exploraciones que requieren sedación y/o anestesia.

El *gold standard* para medir correctamente el vaciamiento gástrico lo constituye el vaciado gástrico isotópico tras la ingesta de una comida sólida marcada con tecnecio-99m⁶. Una retención $\geq 60\%$ a las 2 h o $\geq 10\%$ a las 4 h de la ingestión del preparado indica retraso del vaciamiento gástrico. Así, en el estudio de Maselli et al.⁷, en un ensayo clínico controlado en 136 pacientes con obesidad, aleatorizados a liraglutida 3 mg o placebo, observaron un mayor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marubioh@gmail.com (M.A. Rubio-Herrera).

tiempo de vaciamiento gástrico a las 5 semanas del inicio del tratamiento (191,6 vs. 105,9 min, $p < 0,001$), mejorando este efecto a las 16 semanas (154,4 vs. 111,4 min, $p < 0,001$), lo que evidencia un efecto de taquifilaxia del fármaco. Se han encontrado resultados similares de retraso del vaciamiento gástrico con el empleo de diferentes ARGLP-1 tanto en monoterapia (liraglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida) como en combinación dual (tirzepatida) o en forma de triagonista (retatrutida)⁸⁻¹⁰, no incluyendo, por ahora, la semaglutida oral. En un reciente metaanálisis en el que se analizan 5 ensayos clínicos ($n = 247$), se verifica que los ARGLP-1 tienen un vaciamiento gástrico promedio de 36 min (IC 95% 17,0-55,0; $p < 0,01$) mayor que placebo¹¹. En contraposición, en otros 10 estudios ($n = 411$) que emplean la prueba de absorción con paracetamol, las áreas bajo la curva son superponibles entre los ARGLP-1 y el tratamiento con placebo. Hay que tener en cuenta que la prueba subrogada de paracetamol depende tanto de la capacidad de vaciamiento gástrico como de absorción intestinal, siendo un mejor referente del vaciado para líquidos que para sólidos, pero en modo alguno debe constituir una prueba habitual para conocer el vaciamiento gástrico con ARGLP-1.

La retención de líquidos en la cavidad gástrica no suele suponer un problema para la realización de una esofagogastroduodenoscopia, ya que dicho contenido se aspira durante el procedimiento. Así, por ejemplo, en un estudio realizado con endoscopia y medición del aspirado durante la prueba, el tratamiento con semaglutida se asoció con un riesgo 5 veces mayor de tener retención gástrica (OR 5,15 [IC 95% 1,92-12,92]), pero se observó un efecto protector (OR 0,25 [IC 95% 0,16-0,39]) cuando se realizaba de manera concomitante una esofagogastroduodenoscopia y una colonoscopia. La dieta previa restringida en residuos y únicamente ingestión de líquidos 24 h antes del procedimiento contribuye, sin duda, a evitar la retención gástrica de alimentos sólidos. Otros estudios observacionales replican datos parecidos con diferentes tipos de ARGLP-1, pero también es significativa la retención gástrica cuando hay presencia de síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, náuseas, vómitos, etc.) asociados a la toma de estos fármacos¹²⁻¹⁴ o en personas con DM2 insulino dependientes tratadas con ARGLP-1 y/o en aquellos con complicaciones macro o microvasculares asociadas¹⁵.

Algunos autores plantean la posibilidad de realizar una ecografía abdominal *in situ* justo antes de la realización de una endoscopia o anestesia quirúrgica para conocer si existe contenido gástrico y tomar una decisión en ese momento. La ecografía es un método accesible, no invasivo y rápido, pero que requiere de un operador entrenado, ya que existe mayor dificultad para ver bien el contenido gástrico en personas con obesidad. En 2 estudios recientes que han empleado ecografía abdominal han descrito una mayor retención gástrica en las personas en tratamiento con ARGLP-1 (entre el 40-56%) respecto a los que no siguen este tipo de tratamientos (3-19%)^{16,17}; por tanto, confirman los resultados previos obtenidos mediante vaciamiento gástrico isotópico o aspiración endoscópica, de la presencia de retención gástrica asociada a la toma de ARGLP-1. Además, conviene reseñar que, en varios de estos estudios, no se han encontrado diferencias notables entre distintos tipos de agonistas empleados, la duración del tratamiento (ausencia

de taquifilaxia) o incluso considerando distintos periodos de suspensión previa del fármaco (hasta > 14 días) antes de la inducción anestésica.

Si con estos datos asumimos que existe una mayor probabilidad de retención gástrica con el tratamiento con ARGLP-1, ¿está incrementado el riesgo de aspiración durante la sedación? En amplios estudios retrospectivos con más de un millón de procedimientos, la mayoría de los trabajos no han encontrado una asociación significativa entre la toma de ARGLP-1, la aspiración de contenido gástrico y/o neumonía secundaria. En el estudio de Anazco et al.¹⁸, la tasa acumulada incidente de aspiraciones fue de 4,8/10.000 pruebas endoscópicas diagnósticas entre las personas tratadas con ARGLP-1, frente a 4,6/10.000 en la población sin tratamiento. Datos similares se han descrito en otros estudios de magnitudes parecidas¹⁹⁻²², a excepción del trabajo de Yeo et al.²³ que, analizando el registro de 963.184 individuos sometidos a endoscopia, 46.935 (4,9%) en tratamiento con ARGLP-1, y aplicando una metodología de *propensity score matching*, encontraron que los ARGLP-1 se asociaban con un mayor riesgo de aspiración (HR 1,33 [IC 95% 1,02-1,74]; $p = 0,036$), especialmente cuando se empleaba propofol en la inducción de la sedación. No obstante, cualquiera de estas observaciones, basadas en análisis retrospectivos de datos, debe interpretarse con precaución, ya que puede inducir sesgos de validez al no representar de manera fiable a la población objeto de análisis.

En la práctica diaria, los pacientes en tratamiento con ARGLP-1 llegan sin instrucciones precisas a la realización de una endoscopia o a un procedimiento quirúrgico. Pero ¿qué dicen las sociedades científicas? En 2023, la American Society of Anesthesiologists estableció entre sus recomendaciones que: «En el caso de los pacientes que reciben dosis diarias, se debe considerar suspender los agonistas de GLP-1 el día del procedimiento o la cirugía. En el caso de los pacientes que reciben dosis semanales, se debe considerar suspender los agonistas de GLP-1 una semana antes del procedimiento o la cirugía»²⁴. Sin embargo, la American Gastroenterological Association²⁵, al igual que otras sociedades científicas²⁶, se posiciona en contra de la necesidad de suspender la medicación, ya que puede repercutir en el control metabólico y el peso de los pacientes. Además, recuerda que «en pacientes con ARGLP-1 que han seguido los procedimientos perioperatorios estándar (normalmente un ayuno de alimentos sólidos de 8 h y un ayuno de líquidos de 2 h) y que no presentan síntomas de náuseas, vómitos, dispepsia o distensión abdominal, se recomienda proceder con una endoscopia superior y/o inferior». De nuevo, conviene subrayar que la variabilidad individual del vaciamiento gástrico es alta, en particular en personas con DM2. Por tanto, no podemos predecir qué pacientes ni qué tipo de ARGLP-1, dosis o duración del tratamiento van a tener mayor o menor repercusión en la retención gástrica de alimentos sólidos antes de una prueba. Ni siquiera la ausencia de síntomas gastrointestinales es una garantía de no tener residuo gástrico, tal y como se demuestra con datos obtenidos mediante ecografía abdominal^{16,17}.

Recientemente se ha publicado una guía de práctica clínica de varias sociedades científicas (American Gastroenterological Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, American Society of Anesthesiologists,

International Society of Perioperative Care of Patients with Obesity y Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) para el empleo seguro de ARGLP-1 en el periodo perioperatorio²⁷. Sus recomendaciones no dejan de ser sugerencias, ya que no están avaladas por estudios con suficiente evidencia científica. En este documento se considera que tienen mayor riesgo de retraso del vaciamiento gástrico y aspiración aquellas personas en tratamiento con ARGLP-1 que se encuentran en la fase de escalada de dosis, las que tienen dosis más altas del fármaco, las formulaciones semanales y los que presentan síntomas gastrointestinales o antecedentes de gastroparesia. No se recomienda *a priori* la suspensión del tratamiento activo, pero si persisten dudas respecto a los preceptos anteriores se recomienda seguir los consejos de la American Society of Anesthesiologists, suspendiendo cautelarmente los ARGLP-1 un día o una semana en función del tipo de fármaco empleado.

Ninguno de los consensos o recomendaciones anteriores ha sido aprobado por una sociedad científica americana o europea de endocrinología o de diabetes. Desde nuestro punto de vista, estamos de acuerdo con las consideraciones de aproximación individual de Jalleh et al.⁵: a) conviene analizar las situaciones clínicas que puedan condicionar gastroparesia (diabetes evolucionada, enfermedades crónicas neurológicas, fármacos opiáceos, antidepresivos, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones, etc.); b) evitar suspender los ARGLP-1; c) realizar una buena preparación con 24 h de dieta líquida y ayuno de 6-8 h antes del procedimiento permitirá garantizar en un alto porcentaje de pacientes la ausencia de retención gástrica; d) opcionalmente y si está disponible, la viabilidad de realizar una ecografía abdominal para descartar contenido gástrico residual, y e) valorar también, en casos concretos, la posibilidad de tratamiento con procinéticos, como eritromicina (200 mg iv o 3 mg/kg). Algunas de estas medidas también se recogen en el consenso multisociedades²⁷.

Para salir del estado de tinieblas que circunscribe los efectos de los ARGLP-1 sobre el vaciamiento gástrico y sus repercusiones en la inducción de sedación o anestesia, quedan algunos retos por indagar. Se deben realizar estudios que investiguen mejor la fisiología del vaciamiento gástrico en DM2 y en obesidad, antes y después del tratamiento con ARGLP-1; son necesarios estudios prospectivos de vaciamiento gástrico para conocer si existe o no taquifilaxia en diferentes situaciones terapéuticas, y profundizar en estudios de farmacogenómica que ayuden a diferenciar pacientes con mayor o menor rapidez de vaciamiento gástrico y/o presencia de síntomas gastrointestinales. Solo con ensayos clínicos bien diseñados se podrán elaborar recomendaciones con un alto nivel de evidencia.

Financiación

Los autores no han recibido ningún tipo de financiación para la redacción de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Bibliografía

1. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity management in adults: A review. *JAMA*. 2023;330:2000–15, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.19897>.
2. Ballesteros Pomar MD, Vilarraza García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. The SEEN comprehensive clinical survey of adult obesity: Executive summary. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68:130–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2020.05.003>.
3. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: Cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20:463–74, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-023-00849-3>.
4. Goldenberg RM, Gilbert JD, Manjoo P, Pedersen SD, Woo VC, Lovshin JA. Management of type 2 diabetes, obesity, or nonalcoholic steatohepatitis with high-dose GLP-1 receptor agonists and GLP-1 receptor-based co-agonists. *Obes Rev*. 2024;25:e13663, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13663>.
5. Jalleh RJ, Plummer MP, Marathe CS, Umapathysivam MM, Quast DR, Rayner CK, et al. Clinical consequences of delayed gastric emptying with GLP-1 receptor agonists and tirzepatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;dgae719, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgae719>.
6. Banks KP, Syed K, Parekh M, McWhorter N. Gastric emptying scan. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [consultado 22 Nov 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531503/>.
7. Maselli D, Atieh J, Clark MM, Eckert D, Taylor A, Carlson P, et al. Effects of liraglutide on gastrointestinal functions and weight in obesity: A randomized clinical and pharmacogenomic trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30:1608–20, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.23481>.
8. Jensterle M, Ferjan S, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, et al. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:975–84, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14944>.
9. Urva S, Coskun T, Loghin C, Cui X, Beebe E, O'Farrell L, et al. The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1886–91.
10. Urva S, O'Farrell L, Du Y, Loh MT, Hemmingway A, Qu H, et al. The novel GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist retatrutide delays gastric emptying. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:2784–8, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.15167>.
11. Hiramoto B, McCarty TR, Lodhia NA, Jenkins A, Elnaïem A, Muftah M, et al. Quantified metrics of gastric emptying delay by glucagon-like peptide-1 agonists: A systematic review and meta-analysis with insights for periprocedural management. *Am J Gastroenterol*. 2024;119:1126–40, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002820>.
12. Silveira SQ, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, de Moura DTH, de Moura EGH, Santos LB, et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *J Clin Anesth*. 2023;87:111091, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111091>.
13. Wu F, Smith MR, Mueller AL, Klapman SA, Everett LL, Houle T, et al. Association of glucagon-like peptide receptor 1 agonist therapy with the presence of gastric contents in fasting patients undergoing endoscopy under anesthesia care: A historical cohort study. *Can J Anaesth*. 2024;71:958–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-024-02719-z>.

14. Santos LB, Mizubuti GB, da Silva LM, Silveira SQ, Nersessian RSF, Abib ACV, et al. Effect of various perioperative semaglutide interruption intervals on residual gastric content assessed by esophagogastroduodenoscopy: A retrospective single center observational study. *J Clin Anesth.* 2024;99:111668, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111668>.
15. Garza K, Aminpour E, Shah J, Mehta B, Early D, Gyalwali CP, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists increase solid gastric residue rates on upper endoscopy especially in patients with complicated diabetes: A case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119:1081–8, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002777>.
16. Nersessian RSF, da Silva LM, Carvalho MAS, Silveira SQ, Abib ACV, Bellicieri FN, et al. Relationship between residual gastric content and peri-operative semaglutide use assessed by gastric ultrasound: A prospective observational study. *Anaesthesia.* 2024;79:1317–24, <http://dx.doi.org/10.1111/anae.16454>.
17. Sen S, Potnuru PP, Hernandez N, Goehl C, Praestholm C, Sridhar S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and residual gastric content before anesthesia. *JAMA Surg.* 2024;159:660–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2024.0111>.
18. Anazco D, Fansa S, Hurtado MD, Camilleri M, Acosta A. Low incidence of pulmonary aspiration during upper endoscopy in patients prescribed a glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22:1333–5.e2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.11.024>.
19. Barlowe TS, Anderson C, Sandler RS, Subramaniam D, Muratore A, Buse JB, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists do not increase aspiration during upper endoscopy in patients with diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2024.04.038>. En prensa. S1542-3565(24)00453-1.
20. Klonoff DC, Kim SH, Galindo RJ, Joseph JI, Garrett V, Gombar S, et al. Risks of peri- and postoperative complications with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26:3128–36, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.15636>.
21. Dixit AA, Bateman BT, Hawn MT, Odden MC, Sun EC. Preoperative GLP-1 receptor agonist use and risk of postoperative respiratory complications. *JAMA.* 2024;331:1672–3, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.5003>.
22. Peng CY, Chang YC, Gong C, Chang Y, Chi KY, Hsiao CL, et al. Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and aspiration pneumonia during endoscopic procedures. *Anesthesiology.* 2024;141:1009–12, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000005174>.
23. Yeo YH, Gaddam S, Ng WH, Huang PC, Ma KS, Rezaie A, Motility and Metabolic Pharmacoeconomics Group. Increased risk of aspiration pneumonia associated with endoscopic procedures among patients with glucagon-like peptide 1 receptor agonist use. *Gastroenterology.* 2024;167:402–4.e3, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2024.03.015>.
24. Joshi GP, Abdelmalak BB, Weigel WA, Soriano SG, Harbell MW, Kuo CI, et al. American Society of Anesthesiologists consensus-based guidance on preoperative management of patients (adults and children) on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. 2023 [consultado 22 Nov 2024]. Disponible en: <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative>
25. Hashash JG, Thompson CC, Wang AY. AGA rapid clinical practice update on the management of patients taking GLP-1 receptor agonists prior to endoscopy: Communication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22:705–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.11.002>.
26. AASLD/ACG/AGA/ASGE/NASPGHAN multisociety statement. No data to support stopping GLP-1 agonists prior to elective endoscopy. 2023 [consultado 22 Nov 2024]. Disponible en: <https://gastro.org/news/gi-multi-society-statement-regarding-glp-1-agonists-and-endoscopy/>
27. Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, Schulman AR, Sharaiha RZ, Kroh M, et al., American Gastroenterological Association; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery; American Society of Anesthesiologists; International Society of Perioperative Care of Patients with Obesity; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Multisociety clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. *Surg Obes Relat Dis.* 2024;20:1183–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2024.08.033>.