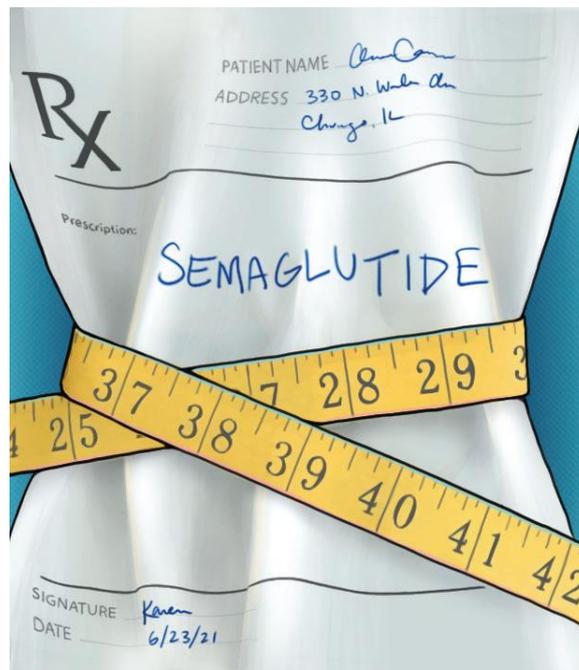




Semaglutida: ¿la solución a una pandemia?



PAULA RAMUDO CELA

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

Curso 2021-2022

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)

Revisión Bibliográfica

SEMAGLUTIDA: ¿LA SOLUCIÓN A UNA PANDEMIA?

AUTORA: PAULA RAMUDO CELA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA

TUTORA: MARÍA VIOLANTE DE PAZ BÁÑEZ

Sevilla, junio 2022

RESUMEN

La semaglutida está convirtiéndose en uno de los fármacos más eficaces para el tratamiento de la pandemia conocida con el nombre de obesidad. Esta patología crónica afecta a un gran número de personas a nivel mundial, y está en aumento desde la aparición de la COVID-19 debido a los confinamientos domiciliarios. Se ha demostrado que está relacionada con una mayor morbilidad en caso de padecer dicha enfermedad. Es considerada un defecto estético, muy unido a los malos hábitos de vida, más que una enfermedad metabólica, por lo que no se le presta atención debida y los fármacos actualmente comercializados no están financiados por el Sistema Nacional de Salud. Además de esto, la ausencia de guías clínicas estandarizadas a nivel sanitario convierte a la patología en un auténtico caos en su abordaje clínico. La semaglutida se utiliza comúnmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 pero ha demostrado tener unos perfiles adecuados de seguridad y eficacia consiguiendo reducciones de peso, perímetro abdominal, índice de masa corporal y parámetros metabólicos como la hemoglobina glicosilada, presión sistólica relacionados con el riesgo cardiovascular, haciéndola propicia para el tratamiento de la obesidad. Es un fármaco de administración subcutánea semanal, lo que favorece la adherencia terapéutica. Uno de los puntos negativos es su elevado precio y la cronicidad del tratamiento. El objetivo es evitar los eventos cardiovasculares y la cirugía bariátrica, que es la que hasta el momento cuenta con los mejores resultados, pero también con altos riesgos para el paciente. Actualmente, están apareciendo nuevos fármacos como la tirzepatida y combinaciones de la semaglutida y cagrilintida con las que se obtienen resultados equiparables al tratamiento quirúrgico.

Palabras Clave: semaglutida, obesidad, peso, diabetes tipo 2.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Situación actual de la obesidad.....	4
1.1.1 COVID-19 y obesidad.....	4
1.1.2 Tratamiento de la obesidad	5
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
4.1 Aspectos químicos de los análogos del GLP-1 y la semaglutida	10
4.1.1 Desarrollo de la liraglutida	10
4.1.2 Desarrollo de la semaglutida.....	11
4.2 Mecanismo de acción de la semaglutida	13
4.3 Acciones farmacológicas de la semaglutida.....	15
4.3.1 Disminución de la glucemia.....	15
4.3.2 Pérdida de peso (apetito, ingesta y alimentación).....	15
4.3.3 Disminución del riesgo cardiovascular (CV)	15
4.4 Indicaciones en estudio.....	15
4.5 Propiedades farmacocinéticas	15
4.5.1 Vía subcutánea (s.c.)	16
4.5.2 Vía oral	16
4.6 Seguridad.....	17
4.6.1 Reacciones adversas.....	17
4.7 Ensayos clínicos y eficacia	20
4.7.1 Ensayos STEP	22
4.8 Comparación con otros fármacos	26
4.8.1 Liraglutida vs semaglutida.....	26
4.8.2 Comparación con otros fármacos para la obesidad.....	26
4.8.3 Análisis coste-eficacia.....	29
4.9 Guía clínica del tratamiento de la obesidad.....	32
4.10 Futuro del tratamiento de la obesidad	32
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35
7. ANEXO	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Situación actual de la obesidad

La obesidad es una de las patologías más prevalentes que existen en la actualidad y se define como una enfermedad no inflamatoria, no transmisible, que cursa con una excesiva acumulación de grasa (adiposidad) que presenta un riesgo para la salud (Aaseth et al., 2021). Es uno de los factores de riesgo principales de un gran número de enfermedades no transmisibles (ENT) (OMS, 2021). Se estima que su prevalencia se ha triplicado desde 1975, especialmente en países como Estados Unidos y en la población más joven, en mayor medida en niños y adolescentes (Müller et al., 2021). Antiguamente, se pensaba que su causa era un desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, siendo la primera superior a la segunda, pero actualmente se sabe que no aparece aislada, y está muy relacionada con el síndrome metabólico, la patología cardiovascular y la diabetes mellitus tipo II (Bjerregaard et al., 2018). También se ha visto que aumenta el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer relacionados en su mayor parte con el sistema digestivo (Müller et al., 2021), y un aumento de probabilidad de padecer cuadros graves de COVID-19 (Stefan et al., 2021), entre otras manifestaciones. Con respecto a esto último, se ha observado un aumento de la mortalidad en estos grupos de población debido a la relación que tiene con multitud de patologías metabólicas, lo que empeora el pronóstico.

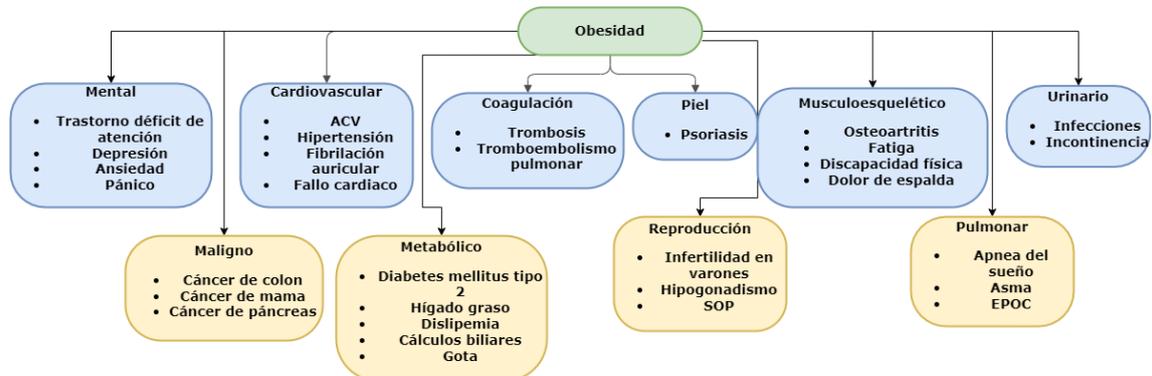


Figura 1. Trastornos metabólicos asociados con la obesidad [Adaptado de (Müller et al., 2021)].

1.1.1 COVID-19 y obesidad

Desde la aparición del virus SARS-CoV-2, el foco de atención se centró en él, y se dejaron de lado otras enfermedades (cáncer, diabetes, enfermedades mentales...) que iban poco a poco aumentando (debido al infra-diagnóstico durante los meses más duros de la pandemia) así como la obesidad, de manera más acentuada durante el confinamiento debido a los malos hábitos alimenticios, ansiedad, miedo, falta de ejercicio físico, etc. (Chavez, 2021). Se ha visto que pacientes asintomáticos que padecían la enfermedad descuidaban más su estado físico debido a los factores anteriormente citados (Almandoz et al., 2020).

Un criterio clásico muy utilizado para el diagnóstico de la obesidad ha sido el IMC (Índice de Masa Corporal). Es bien conocido que valores superiores a 30 kg/m² están relacionados con la obesidad y en función de este se puede clasificar en 3 tipos (Nuttall, 2015). Se ha observado un aumento del número de casos de COVID-19 que requerían ventilación mecánica cuanto más elevado era este valor, lo que suponía un aumento de la mortalidad, independientemente de otras comorbilidades que pudiese tener el paciente (Stefan et al., 2021).

1.1.2 Tratamiento de la obesidad

1.1.2.1 Medidas no farmacológicas

En primer lugar, cuando una persona tiene sobrepeso y/u obesidad, se intenta comenzar por cambios en el estilo de vida, entre los que se incluyen el ejercicio físico y la dieta. Con respecto a esta última, las hay basadas en la restricción de ciertos grupos de alimentos, como la dieta paleolítica, y el ayuno intermitente. Aquellas que limitan el consumo de algún nutriente se clasifican, a grandes rasgos, en 3 grupos diferentes (Aaseth et al., 2021):

- **Ingesta baja o muy baja de grasas:** se ha utilizado clásicamente para la disminución del riesgo cardiovascular, especialmente limitando la ingesta de ácidos grasos saturados. Este tipo de dieta tiene buenos resultados a corto plazo, pero no a largo plazo.
- **Ingesta baja de hidratos de carbono:** consiste en limitar la ingesta de azúcares simples, incrementando la de fibra de manera que se inhibe la secreción de ghrelina, siendo más efectiva que la anterior. En este caso, también reduce la síntesis de insulina, por lo que disminuye la formación y estimula la pérdida de tejido adiposo. Una variante de esta es la dieta cetogénica, que también tiene buenos resultados en pérdida de peso y disminución de apetito, aunque cuenta con numerosos efectos secundarios.
- **Dieta mediterránea para pérdida de peso:** suele ser de continuación tras un periodo con baja ingesta de carbohidratos o grasas. Tiene buenos resultados a corto y largo plazo y es conocida por sus efectos beneficiosos, además de la pérdida de peso: mejor control de la glucemia, disminución de los marcadores inflamatorios y reducción del riesgo cardiovascular.

1.1.2.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacoterapéutico de la obesidad ha sido muy cambiante a lo largo de los años. El criterio para decidir si un paciente es candidato a tratamiento farmacológico es el IMC > 30 kg/m² o IMC > 27 kg/m² y presencia de comorbilidades (2 o más) (Chao et al., 2022). En estos casos se suelen combinar con los cambios en el estilo de vida. La mayor parte de fármacos aprobados se retiraron del mercado debido a los efectos secundarios que estos producían, como

fue el caso del dinitrofenol, las hormonas tiroideas, anfetaminas, combinaciones de estos fármacos, etc. Algunos de ellos todavía siguen en uso hoy en día, pero están siendo sustituidos por otros más seguros y con mejores resultados (Müller et al., 2021). Un ejemplo es la lorcaserina, retirado del mercado en el 2020 por aumentar el riesgo de cáncer (Shi et al., 2022).

Casi todos los fármacos usados en terapias antiobesidad ejercen su acción a nivel del sistema nervioso central o periférico, pero nunca ambos a la vez. Aquellos que son supresores del apetito actúan modulando las acciones serotoninérgicas, dopaminérgicas y noradrenérgicas (Müller et al., 2021).

Pasando a hablar propiamente de los fármacos en sí, los más utilizados hoy en día son:

1.1.2.2.1 Orlistat

Actúa como un inhibidor de la lipasa a nivel periférico (intestinal) para evitar la absorción de lípidos lo que provoca esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) a largo plazo (Müller et al., 2021).

1.1.2.2.2 Bupropión / Bupropión+Naltrexona

El bupropión es un inhibidor de la recaptación de neurotransmisores utilizado generalmente como un antidepresivo y en terapia contra el tabaquismo. Aumenta la actividad adrenérgica y dopaminérgica y estimula a la pro-opiomelanocortina (POMC) a nivel central, lo que disminuye el apetito y aumenta el gasto energético. La naltrexona es un antagonista opioide, que se utiliza para el tratamiento de la adicción al alcohol y a opiáceos. Bloquea los efectos orexígenos de la beta-endorfina. Con ambos, se consigue una mayor producción de la POMC, obteniendo el efecto deseado (Coulter et al., 2018).

1.1.2.2.3 Fentermina / Fentermina+Topiramato

El topiramato se utiliza en el tratamiento de la epilepsia y en profilaxis de la migraña. No se sabe exactamente cuál es su mecanismo de acción y se piensa que es un neuro-estabilizador que aumenta la termogénesis. No se utiliza aislado por sus efectos secundarios. La fentermina es un derivado de las anfetaminas que aumenta la liberación de catecolaminas que suprimen el apetito. Solo está aprobada en EE.UU. y no en Europa. Se utiliza en monoterapia y en combinación, pero también presenta, como el anterior, numerosos efectos secundarios (Coulter et al., 2018).

Además de estos fármacos, otros muy utilizados son los análogos del GLP-1 (péptido similar al glucagón): liraglutida y semaglutida. Este grupo farmacológico se comenzó y se continúa

utilizando para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se han observado resultados prometedores en el tratamiento de la obesidad.

Tabla 1. Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la obesidad, diana, mecanismo de acción y efecto sobre la pérdida de peso [Adaptado de (Patel and Smith, 2021)].

Fármaco	Lugar de acción (Diana)	Mecanismo de Acción	Efecto
Fentermina- Topiramato	Agonista del GABA, Dopamina (D) y Noradrenalina (NA) (Sistema Nervioso Central)	-Liberación de serotonina, NA y D -Inhibición de actividad neuronal	↑ Saciedad ↓Apetito
Naltrexona-bupropión	Receptor de D, NA y opioides (μ)	-Inhibición de la recaptación de D y NA -Bloqueo del receptor μ - Activación de rutas neuronales anorexígenas	↑ Saciedad ↓Apetito
Orlistat	Lipasa pancreática	-Inhibición de la lipasa impidiendo la absorción de lípidos	↓ Absorción calórica
Liraglutida/ Semaglutida	Agonista de los receptores GLP-1	- Aumento de secreción de insulina - Inhibición de la secreción de glucagón - Disminución del vaciamiento gástrico -Activación de rutas neuronales anorexígenas - Inhibición de rutas neuronales orexígenas	↑ Saciedad ↓Apetito

Como última opción, está la cirugía bariátrica, cuyos riesgos son numerosos, pero es la mejor opción a largo plazo ya que soluciona la obesidad y la DM2 parcialmente, tratando así el síndrome metabólico a corto y largo plazo, por lo que no hay tratamiento farmacológico que compita actualmente con esta (Baggio and Drucker, 2021).

1.2 La semaglutida

Es el segundo fármaco de los análogos de GLP-1 aprobado para el tratamiento de la obesidad, después de la liraglutida, en junio de 2021 por la agencia *Food and Drug Administration* estadounidense (FDA). En 2019 había sido aprobado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (Patel and Smith, 2021). Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado la comercialización de Wegovy®, una especialidad farmacéutica que contiene semaglutida con indicación para la obesidad. En España se emitió un informe por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en noviembre de 2021 aprobando ese uso, aunque esta especialidad farmacéutica aún no se ha comercializado. Por el contrario, la liraglutida se utiliza desde el 2009 para el tratamiento de la diabetes y desde 2015 para el tratamiento de la obesidad (Chao et al., 2022).

2. OBJETIVOS

La obesidad habitualmente se considera una enfermedad relacionada con los malos hábitos alimenticios y lo cierto es que no es así, es un factor que lo agrava, pero no es el único que afecta. Se trata de una enfermedad crónica que persiste durante toda la vida del paciente y que conlleva muchos cambios anatomofisiológicos, metabólicos, etc. Debido a que agrava el curso de otras patologías como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y, recientemente, la COVID-19, es necesario la existencia de un tratamiento eficaz, seguro y rentable a nivel económico.

Es por ello por lo que el presente Trabajo de Fin de Grado de carácter bibliográfico tiene como objetivo general la evaluación de la semaglutida como tratamiento de reciente aprobación para la obesidad, valorando si se trata de un fármaco revelador y si este supone la solución para el tratamiento de la patología. Para alcanzar este objetivo principal se proponen una serie de objetivos específicos:

- Exponer el desarrollo y las características químicas más relevantes de su estructura y el procedimiento de síntesis actual.
- Explicar la manera en la que el fármaco actúa en el organismo.
- Evaluar los diferentes ensayos clínicos que ponen de manifiesto la eficacia y seguridad de la semaglutida.
- Comparación de la seguridad y eficacia de la semaglutida frente a otras alternativas existentes para el tratamiento de la obesidad, tanto de su mismo grupo terapéutico como de otros.
- Análisis coste-eficacia del fármaco con respecto a las diferentes alternativas existentes en el mercado, evaluando así la rentabilidad económica del fármaco.
- Exponer el abordaje terapéutico actual de la patología y mostrar qué lugar ocupa este fármaco.
- Dar unas pinceladas sobre el posible futuro del tratamiento de la patología, mostrando los fármacos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología que se ha llevado a cabo para la realización de este trabajo bibliográfico consistió en la búsqueda en diferentes fuentes de información, comenzando por bases de datos internacionales, a través del catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla, como *Web Of Science* (WOS). El idioma utilizado para la búsqueda ha sido el inglés, ya que en español únicamente aparecían 3 resultados que no eran de interés. Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda han sido: “*semaglutide*”, “*obesity*”, “*pandemic*”, “*cost*”, “*guideline*”, “*treatment*”. Utilizando las dos primeras palabras, se listaron 202 artículos de los que 55 eran de revisión bibliográfica. El resto de las combinaciones y palabras permitió afinar más la búsqueda en ciertos temas más concretos como el coste-eficacia, guías clínicas, tratamiento de la patología como pandemia y durante la pandemia del COVID-19, etc. Las fechas de publicación de todos los resultados eran del 2014 al 2022, siendo la mayor proporción del 2021, coincidente con la fecha de aprobación de la nueva indicación del fármaco. En cuanto a los criterios de exclusión, se han descartado todos aquellos artículos pertenecientes al cuartil 2 y 3, excepto uno, que se incluyó debido a que era el único que hacía una comparativa de coste-eficacia de los tratamientos de GLP-1ar. Finalmente, los estudios incluidos tras la búsqueda fueron 40.

Además, se ha consultado información en sitios web de organismos oficiales y revistas científicas (OMS, EMA, AEMPS, SEEDO). Se consultó la página de NIH (*National Institutes of Health*) sobre los ensayos clínicos en curso sobre el fármaco. Se utilizaron también bases de datos de medicamentos oficiales españolas como el BotPlus elaborada por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos y para la búsqueda de guías clínicas en España se recurrió a la página web de Fisterra.

La recopilación de información se llevó a cabo entre los meses de enero a junio de 2022. Como la mayor parte de información estaba en inglés, se utilizó como apoyo un traductor (*DeepL*) para aquellos términos y expresiones más complejos de comprender.

Para gestionar los artículos, citas y bibliografía, se utilizó el programa Mendeley, revisando con detenimiento para evitar errores durante el proceso.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Aspectos químicos de los análogos del GLP-1 y la semaglutida

El primer compuesto de este grupo farmacológico fue la exenatida, aprobada en 2005, aislada de la saliva del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*) con una semivida de 30 min vía oral y de 2-3 h vía subcutánea (s.c.). Posteriormente, se desarrolló la liraglutida que cuenta con una semivida de 12-13 h tras la administración subcutánea, por lo que es óptima para la administración diaria, pero, a partir de ahí, el objetivo se centró en encontrar análogos que contasen con acción larga o prolongada para poder administrarlos una vez a la semana, obteniendo un efecto similar, pero más cómodo para el paciente (Lau et al., 2015).

En estos fármacos existe una buena relación farmacocinética / farmacodinamia ya que los de acción corta tienen mayor capacidad para disminuir el vaciado gástrico mientras que los de acción larga presentan una mayor capacidad para disminuir la glucosa en sangre (Lau et al., 2015).

Para obtener análogos, se basaron en el concepto de unión a la albúmina, que actúa como reservorio y transportador en el plasma sanguíneo. Para que esta unión sea efectiva, debe contar con una cadena de ácidos grasos de un número determinado de átomos de carbono para que tenga actividad. Además, debe alcanzar una concentración en plasma adecuada para ejercer efectos sobre su receptor y “escapar” del metabolismo degradativo por la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y la filtración renal (Knudsen and Lau, 2019).

4.1.1 Desarrollo de la liraglutida

Se parte de la molécula obtenida de la saliva del monstruo de Gila (péptido exendina-4), que tiene un 54% de similitud con el GLP-1 natural. Esta molécula tiene pésimas propiedades farmacocinéticas por lo que es necesario llevar a cabo una optimización. En primer lugar, se añadieron ácidos grasos para obtener una unión reversible a la albúmina para alcanzar los efectos deseados citados en el párrafo anterior (Knudsen and Lau, 2019).

En la molécula de GLP-1 endógena, las posiciones 7,8,9,10,12, 13 y 15 del extremo N-terminal y las 28 y 29 del C-terminal son imprescindibles para su actividad. La presencia de alanina (Ala) en lugar de glicina (Gly) en la posición 2 del extremo N-terminal es lo que proporciona la resistencia a la degradación por parte del DPP-IV además de la introducción de otros aminoácidos en posición 8 (Knudsen and Lau, 2019).

Para estudiar la actividad, se construyó una quimioteca de compuestos variando la longitud de la cadena del ácido graso utilizado para la unión a la albúmina. Se observa que dicha actividad aumenta cuando la cadena lateral tiene 12 átomos de carbono y disminuye cuando la cadena se

une cerca del extremo *N*-terminal. La posición de unión del ácido graso es la 26, donde hay una lisina. En la posición 34 se cambió la lisina por arginina. Debido a la introducción del ácido graso en la posición 26, se añade un residuo de γ -glutamato como conector para compensar la pérdida de ácido carboxílico por formación de enlace amida. Se llegó a la conclusión de que los diácidos grasos de más de 14 átomos de carbono daban lugar a una pérdida de actividad mientras que los monoácidos de hasta 16 átomos de carbono (palmitato) retenían actividad (Knudsen and Lau, 2019).

En cuanto a la interacción de la molécula con el receptor, cabe destacar que esta cuenta con una estructura helicoidal y se ha observado que el extremo *C*-terminal interacciona con el dominio extracelular mientras que el *N*-terminal se une al dominio transmembrana (Knudsen and Lau, 2019).

4.1.2 Desarrollo de la semaglutida

Se propuso el desarrollo de fármacos de este grupo para la administración semanal. Las primeras moléculas obtenidas fueron: la taspoglutida (con protección frente a la degradación por DPP-IV y zinc que ocasionaba la precipitación cuando se administraba a nivel s.c., produciendo muchos *shocks* anafilácticos), albiglutida (limitaba el aclaramiento renal mediante la unión covalente a un péptido grande como la albúmina) y dulaglutida (se fusionaba al dominio Fc de la IgG) (Knudsen and Lau, 2019).

El propósito con la semaglutida era alcanzar niveles en plasma suficientemente altos como para estabilizar los niveles de glucosa y evitar su degradación. Se intentó que se pareciese lo máximo posible a la liraglutida y al GLP-1 para evitar reacciones inmunogénicas. Para ello, en la secuencia peptídica, solo se modificó la posición 8, en la que se hizo un cambio de alanina por Aib (ácido 2-aminoisobutírico) (Knudsen and Lau, 2019).

Los diácidos grasos que tenían un grupo carboxílico ácido en la zona distal y otro en la zona proximal para la conectividad con la amida, se unían de manera más efectiva a la albúmina e interaccionaban mejor con el receptor. Por lo tanto, a nivel del ácido, la semaglutida posee un di ácido graso de 18 átomos de carbono y un conector de γ -Glu 2xOEG (oligoetilenglicol) (Knudsen & Lau, 2019).

Todos estos cambios permiten hoy en día su semisíntesis. Por un lado, la parte peptídica se produce en un cultivo de células de *Saccharomyces cerevisiae*, y se acopla mediante una reacción química a la cadena de ácido graso (EMA, 2021).

En las Figuras 2, 3 y 4 se observan las estructuras y diferencias de los diferentes compuestos que se han ido mencionando.

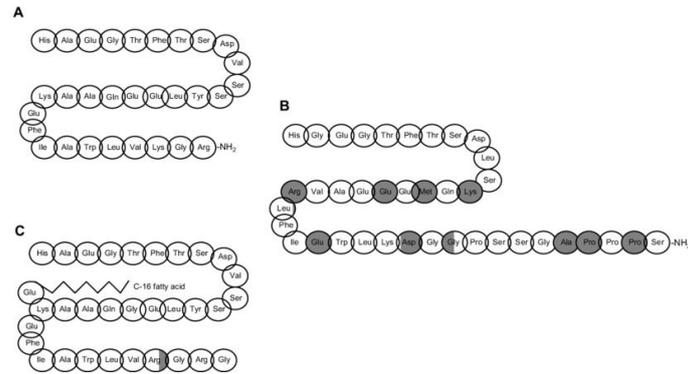


Figura 2. A) Estructura molecular de GLP-1; B) Estructura molecular de exenatida (los colores grises indican las diferencias estructurales con el GLP-1; C) Estructura molecular de liraglutida (los colores grises indican las diferencias estructurales con el GLP-1) (Hansen et al., 2010)

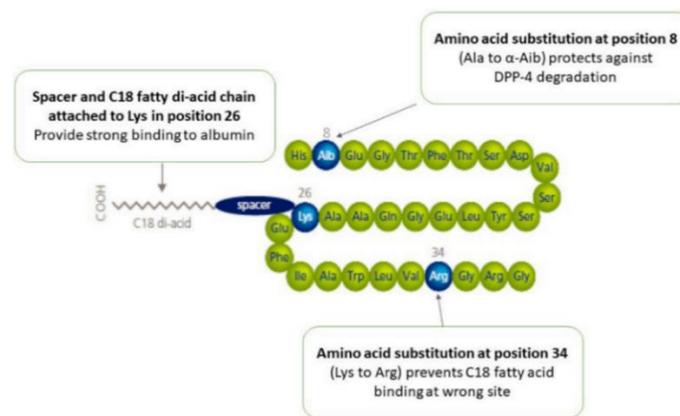


Figura 3. Estructura química Semaglutida (Kalra & Sahay, 2020)

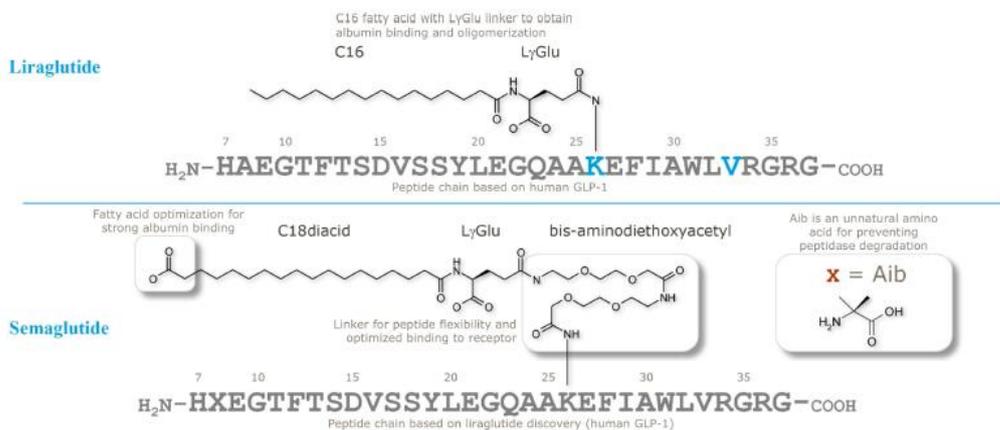


Figura 4. Estructuras de la liraglutida y semaglutida (Knudsen & Lau, 2019)

En cuanto a la interacción de la molécula con el receptor (Figura 5), cabe destacar que:

- La Lys26 interactúa con Glu128 igual que en el GLP-1.
- La Lys34 cuenta con gran flexibilidad e interacciona con el dominio extracelular del receptor.
- La Arg34 se orienta mejor con respecto a Glu27 para permitir la interacción electrostática mediada por una molécula de agua que se coordina con la guanidina de Arg34 y con la cadena principal de carbonilo y carboxilo de Glu27.

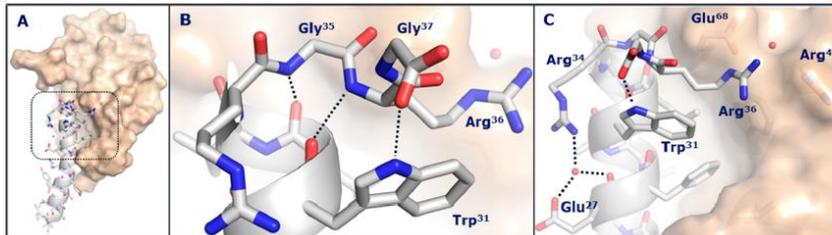


Figura 5. Estructura cristalina de la semaglutida interaccionando con el receptor. En rojo los átomos de oxígeno y en azul los de nitrógeno. Las líneas discontinuas representan los puentes de hidrógeno y se observa la interacción electrostática de la molécula de agua y los dos aminoácidos (Lau et al., 2015).

Además, existen formulaciones orales de semaglutida, actualmente utilizadas únicamente en DM2, con farmacocinética diferente por el tipo de administración (Gallwitz and Giorgino, 2021).

4.2 Mecanismo de acción de la semaglutida

Como se ha mencionado anteriormente, la semaglutida pertenece al grupo de fármacos denominados análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1) por lo que es preciso hablar antes de esta molécula. Se trata de una hormona que es secretada por las células L situadas en el intestino delgado, células alfa del páncreas, en el colon y en el sistema nervioso central en respuesta a la ingesta de comida. Su semivida es de 1-2 minutos debido a la degradación por la enzima DPP-IV. Estimula la liberación de insulina e inhibe la producción de glucagón en estados hiperglucémicos, enlentece el vaciamiento gástrico y disminuye el apetito (Figura 6) (Chao et al., 2022). En estados hipoglucémicos, disminuye la secreción de insulina, pero no afecta a la de glucagón (EMA, 2018).

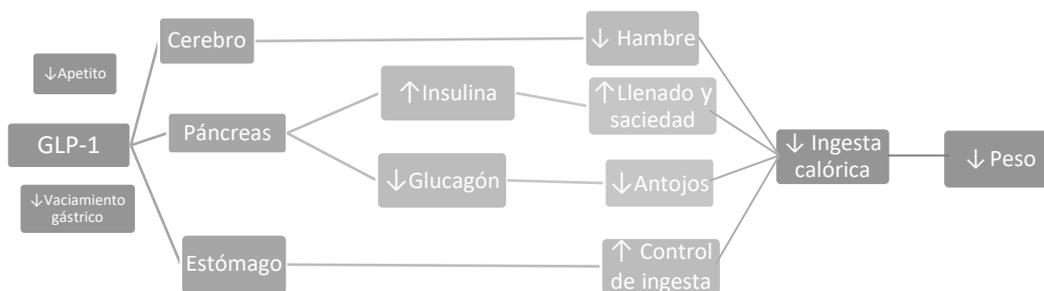


Figura 6. efectos del GLP-1 [Adaptado de (Chao et al., 2022)]

Los fármacos análogos presentan el mismo efecto, pero con unas propiedades farmacocinéticas que permiten su administración y acción.

Centrando la atención en el receptor de GLP-1 (GLP-1R) es importante resaltar que se trata de un receptor ligado a proteína G, que estimula la actividad de la enzima adenilato ciclasa. Este se va a expresar en ciertas partes del organismo, que es necesario conocer para comprender mejor el mecanismo de acción de este grupo de moléculas (Knudsen and Lau, 2019):

- **Páncreas:** tienen importancia en el tratamiento de la diabetes, principalmente. Regulan el metabolismo de la glucosa y el glucagón, de la misma forma que el GLP-1.
- **Tracto gastrointestinal:** regulan la motilidad del tracto gastrointestinal y están relacionadas con el plexo mientérico. Controlan el crecimiento intestinal a través de la fisión de las criptas y recientemente se ha encontrado que cumplen una función inmunológica muy importante, disminuyendo la inflamación y favoreciendo la síntesis de moco, que actúa como barrera protectora.
- **Corazón:** se localizan en los miocitos del nódulo SA (sinoauricular) y provocan un aumento sutil de la frecuencia cardíaca.
- **Pulmón y riñón:** solo se expresan en músculo liso. No se sabe exactamente su función; pueden estar implicados en procesos de protección a nivel pulmonar y en el riñón colaborar en el sistema SRAA (renina-angiotensina- aldosterona).
- **Tiroides:** la estimulación del receptor aumenta la síntesis de calcitonina, lo que está muy relacionado con la presencia de adenomas tiroideos, una reacción adversa que se comentará en los siguientes apartados.
- **Cerebro:** es importante por los procesos neuromoduladores relacionados con la ingesta y el peso corporal, además de otras patologías degenerativas, depresión, ansiedad, etc. Está muy expresado en el hipotálamo, tronco del encéfalo y núcleos septales.

4.3 Acciones farmacológicas de la semaglutida

4.3.1 Disminución de la glucemia

Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, aumentando su síntesis y la función de las células β e impidiendo la secreción de glucagón. Además, también produce disminución de la resistencia a la insulina en los tejidos diana (Knudsen & Lau, 2019).

4.3.2 Pérdida de peso (apetito, ingesta y alimentación)

Produce una disminución de la ingesta calórica en todas las comidas tras el desayuno, sin afectar al metabolismo basal, y disminución del apetito. Además, también promueve la disminución del tamaño de la ración al fomentar cambios en la manera de comer y la ingesta de alimentos grasos y comida basura (Blundell et al., 2017). Existe también una conexión intestino-cerebro (que es el mecanismo a nivel central) ya que hay GLP-1R expresados en nervios como el vago, que también pueden mediar en este tipo de respuesta (van Bloemendaal et al., 2014).

4.3.3 Disminución del riesgo cardiovascular (CV)

Esta reducción del riesgo CV se produce mediante la disminución de la presión arterial, niveles de VLDL, triglicéridos y ApoB48, lípidos en ayunas en sangre e inflamación. También se ha visto que tiene efectos positivos disminuyendo la placa de ateroma en pacientes que presentan aterosclerosis (Rakipovski et al., 2018).

4.4 Indicaciones en estudio

En apartados anteriores, se habló de las dos principales indicaciones de la semaglutida, prestándole más atención a la obesidad, objetivo de este trabajo. Otra de las indicaciones que se encuentra actualmente en estudio, común para todos los GLP-1ar, es en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NAFLD). Se cree que esta patología está muy relacionada con la obesidad y la diabetes y su incidencia está en aumento en los últimos años. Los últimos estudios ponen de manifiesto que la semaglutida produce una disminución de aminotransferasa (ALT), que tiene efecto positivo en esta patología, especialmente cuando hay un alto riesgo de fibrosis (Patel Chavez et al., 2022).

4.5 Propiedades farmacocinéticas

A la hora de establecer la dosis, es necesario tener en cuenta que el efecto secundario más extendido es a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea), motivo principal por el que hasta un 12% de los pacientes abandonan el tratamiento, por lo que normalmente se va aumentando la dosis lentamente, hasta que los efectos adversos vayan desapareciendo (Gallwitz & Giorgino, 2021). El uso concomitante de otros fármacos como paracetamol,

atorvastatina, digoxina y anticonceptivos orales no tiene efectos clínicamente relevantes (Gallwitz & Giorgino, 2021).

4.5.1 Vía subcutánea (s.c.)

Es la que permite la administración semanal. Es más cómoda y se observan mayores tasas de adherencia. Se puede administrar a cualquier hora del día, con el estómago lleno y vacío (Gallwitz & Giorgino, 2021).

En el caso de esta vía, la dosis inicial es de 0,25 mg y se va escalando en diferentes pasos cada 4 semanas durante 16 semanas, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2,4 mg (para esta indicación; en el caso de la diabetes, la dosis es de 1 mg). Si los efectos adversos persistieran, se mantendría la misma dosis hasta que desaparezcan o se volvería al paso anterior (EMA, 2021).

El 28 de marzo de 2022, la FDA aprueba la dosis de 2 mg como indicación para el tratamiento de la diabetes (Novo Nordisk, 2022).

La absorción se produce a nivel subcutáneo, y su semivida es de más o menos 183 horas (1 semana) en el caso de función renal normal. Esta se incrementa hasta 221 horas cuando el riñón no está en perfectas condiciones (Christou et al., 2019). En cuanto a la distribución, el fármaco se une a la albúmina en un porcentaje superior al 99% (EMA, 2021). Durante el metabolismo, se produce la ruptura del esqueleto peptídico y la beta oxidación de la cadena de ácido graso, mediante la participación de NEP (endopeptidasa neutra). La excreción se produce a nivel renal y no se detecta prácticamente en heces (Christou et al., 2019).

4.5.2 Vía oral

Únicamente aprobada para el tratamiento de la DM2. Se administra diariamente y está especialmente indicada en aquellos pacientes que son reticentes a los pinchazos (Gallwitz & Giorgino, 2021). También se produce un aumento progresivo de la dosis, igual que en la vía s.c. Tiene que administrarse con el estómago vacío ya que la presencia de alimentos inhibe su absorción, y es importante esperar al menos 30 minutos (Brunton et al., 2020). Además, esta se puede ver aumentada por un promotor, el salcaprozato de sodio (SNAC), que impide la degradación proteolítica en el estómago del fármaco y facilita la absorción estomacal a través de la una ruta transcelular en la mucosa (Smits & van Raalte, 2021).

De manera general, la etnia, raza, edad y sexo no afecta a la farmacocinética del fármaco. Así mismo, el sitio de inyección, la existencia o no de insuficiencia hepática, renal, prediabetes y diabetes tampoco afectan. En cuanto a la inmunogenicidad, ésta está relacionada con la síntesis de anticuerpos antisemaglutina, que no han tenido importancia a nivel farmacocinético. Por el

contrario, el peso corporal afecta de manera negativa: cuanto mayor es el peso, menor es la exposición al fármaco (Christou et al., 2019).

4.6 Seguridad

A continuación, se hablará de su uso en poblaciones especiales y posteriormente, sus efectos adversos propiamente dichos.

En primer lugar, en el caso de pacientes con diabetes tipo 2, se debe evitar el uso concomitante de dos fármacos del mismo grupo (GLP-1ar) y de estimulantes de producción de insulina, como las sulfonilureas debido al aumento del riesgo de hipoglucemias evitando, por lo tanto, la conducción y el uso de máquinas (EMA, 2021).

Existen también una serie de pacientes en los que se debería evitar el uso del fármaco al no disponer de estudios de seguridad, como son los que padezcan: diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia cardiaca congestiva en estadio IV, insuficiencia renal y hepática grave y pacientes que usan otros productos para combatir la obesidad y sobrepeso. Se recomienda el uso con precaución en pacientes mayores de 75 años con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia diabética e insuficiencia hepática moderada o leve (EMA, 2021).

En el caso de mujeres en edad fértil, se aconseja el uso de métodos anticonceptivos. En el embarazo se debe suspender el uso del medicamento al menos 2 meses antes de la concepción porque, aunque no se dispone de estudios en humanos, se ha demostrado toxicidad reproductiva en animales (Clase C). De la misma forma, no se recomienda el uso durante la lactancia y no se dispone de información en lo que concierne a la fertilidad. No se ha probado su uso en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que se desaconseja su utilización (EMA, 2021).

4.6.1 Reacciones adversas

Para este apartado, se tomará como base una revisión comparativa de Smiths & van Raalte (2021) de los efectos adversos en la batería de ensayos SUSTAIN y PIONEER.

4.6.1.1 Hipoglucemia

Este efecto es especialmente relevante en pacientes diabéticos que consumen fármacos estimulantes de la producción de insulina como así muestran los ensayos SUSTAIN, donde la incidencia de este efecto es del 10%. El uso de insulina produce muchas más hipoglucemias que el uso de semaglutida. Como el efecto de este fármaco depende de la glucemia (solo se estimula la liberación de insulina en casos de hiperglucemia), no es una reacción adversa relevante (Smits & van Raalte, 2021).

4.6.1.2 Efectos a nivel gastrointestinal (GI)

Los más frecuentes son náuseas (11,4-20%), vómitos (4-11,5%) y diarrea (4,5-11,3%). Son más habituales en pacientes con comorbilidades como DM2 y función renal disminuida, entre otros. La incidencia es la misma en las dos vías de administración del fármaco. Aparece un efecto directamente proporcional dosis-efectos GI, por lo que se utiliza el escalado de dosis descrito en el apartado 4.5.1. (Smits & van Raalte, 2021).

Entre los consejos para evitar experimentar dichos efectos se incluyen comer menos cantidad, dejar de comer cuando se siente saciedad y evitar las comidas copiosas. Se cree que las náuseas se producen por el retraso en el vaciamiento gástrico, pero esto no explica las que aparecen también en ayunas. En el caso de la diarrea, se piensa que tiene lugar porque altera la absorción de ciertos nutrientes y por el aumento de la motilidad intestinal. Sin embargo, estos efectos no parecen ser los mecanismos responsables de la pérdida de peso (Smits & van Raalte, 2021).

4.6.1.3 Pancreatitis y cáncer de páncreas

En cuanto a estos efectos adversos, hay mucha controversia ya que se une el consumo del fármaco con la existencia de patologías como el síndrome metabólico, ya presentes en estos pacientes. Las conclusiones que se pueden extraer de los ensayos sobre su relevancia en dichas patologías son sólo preliminares al ser ensayos de corta duración, insuficientes como para estudiar este efecto adverso (Smits & van Raalte, 2021).

Algunos autores como Pinto et al. (2019), encontraron receptores de GLP-1 a nivel del páncreas que podrían ser responsables de la elevación las enzimas pancreáticas (lipasa y amilasa) lo que podría conducir a la proliferación de células acinares y de conducto, elevando así el riesgo de sufrir pancreatitis.

De momento, tanto la EMA como la FDA consideran que los datos no son suficientes ni consistentes como para establecer una relación causa-efecto (Smits & van Raalte, 2021).

4.6.1.4 Cáncer de tiroides

Esta posible patología se apoya en el hecho de que existen receptores de GLP-1 a nivel del tiroides y, al unirse el fármaco al receptor, aumentaría la síntesis y expresión de calcitonina, conduciendo a una hiperplasia de las células C del tiroides, aumentando el riesgo de adenomas y carcinomas medulares. De todas formas, se ha visto que en humanos y primates la expresión de este receptor en el tiroides es muy baja y que no aumenta los niveles de calcitonina en los ensayos SUSTAIN frente a los pacientes tratados con placebo, pero aun así los casos que aparecían en los estudios eran superiores en el grupo tratado que en el placebo. Como la incidencia de este tipo de cáncer es muy baja, en EE.UU. se determinó que son necesarios

estudios de farmacovigilancia a largo plazo (15 años); mientras tanto, se restringirá su uso en pacientes con antecedentes de carcinoma medular de tiroides (MCT) y neoplasia endocrina múltiple grado 2 (Smits & van Raalte, 2021). En contra, en Europa no se encuentra ninguna contraindicación al uso de semaglutida en estos casos (EMA, 2021).

4.6.1.5 Efectos a nivel de la vesícula biliar

El riesgo de coleditiasis en los pacientes tratados con GLP-1ar es de 28%. Sin embargo, en el programa PIONEER, el riesgo de coleditiasis se veía aumentado solamente en un 0,5% en el grupo tratado con semaglutida con respecto al grupo control; además el riesgo de aparición de colecistitis fue similar al del grupo control. Se piensa que el mecanismo por el que ocurre esto es debido a la disminución de peso tras la activación de los receptores de GLP-1 y por disminución de la motilidad biliar que puede favorecer la aparición de piedras, enlentecimiento del vaciado o cambios en las sales que causan una sobresaturación. Se cree que es una combinación de este y otros factores que es necesario estudiar más en profundidad, pero seguramente se deba a una relación directa (Smits & van Raalte, 2021).

4.6.1.6 Efectos cardiovasculares

El fármaco produce un aumento de la frecuencia cardiaca, como se demuestra en el ensayo SUSTAIN-6 en el que aumenta 2,75 latidos por minuto (ppm) con la dosis de 0,5 mg. Este es directamente proporcional a la dosis. Se sabe que el aumento de frecuencia cardiaca a partir de 5 ppm aumenta el riesgo de fallo cardiaco, pero en ninguno de los ensayos se produjo un evento cardiovascular. Smits & van Raalte (2021) proponen que uno de los mecanismos posibles de este aumento se debe a la presencia de receptores a nivel cardiaco, aunque hay otros implicados que es necesario estudiar.

4.6.1.7 Daño renal agudo

La causa de este efecto es la deshidratación que producen las náuseas, vómitos y diarrea. Tienen mayor riesgo aquellos pacientes que toman inhibidores del SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), AINE (antiinflamatorios no esteroideos) o diuréticos. No tiene gran relevancia puesto que en general, a nivel renal, la semaglutida tiene efectos positivos disminuyendo la microalbuminuria, nefropatía y las enfermedades renales crónicas (Smits & van Raalte, 2021).

4.6.1.8 Retinopatía diabética

Es el único fármaco de su grupo que empeora la retinopatía diabética (Saw et al., 2019). Mediante retinografía, se observa en el fondo de ojo un aumento de los exudados característicos de la patología (Simó & Hernández, 2017).

Smits & van Raalte (2021) afirman que un mecanismo posible es la disminución rápida de los niveles de glucosa en sangre, como ocurre también en pacientes insulinizados, mientras que Douros et al. (2018) piensan que se debe a la expresión de los GLP-1 a nivel de las células retinianas.

Este efecto secundario, se cree únicamente relevante en aquellos pacientes que tienen retinopatía diabética proliferativa y activa, que reúnen una serie de características que los hace más propensos a sufrir estos efectos. A la vista de estos resultados, son necesarios más estudios y por ello se está llevando a cabo un ensayo denominado FOCUS para ver los efectos a largo plazo de la semaglutida en pacientes con retinopatía diabética que se espera que finalice en 2026 (Smits & van Raalte, 2021).

4.6.1.9 Efectos adversos en el lugar de inyección y alergias

Estas reacciones adversas incluyen los típicos picores, enrojecimiento, hinchazón, etc. de igual incidencia en el grupo tratado y control por lo que no constituyen una causa para abandonar el tratamiento. Se han reportado casos de alergias en muy baja proporción debido al uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) e infecciones, pero no causados por el fármaco en sí. No se han reportado casos de shocks anafilácticos (Smits & van Raalte, 2021).

F. H. Shi et al. (2018) señalan además que los GLP-1ar aumentan el riesgo de nasofaringitis exceptuando a la semaglutida debido a mecanismos que inhiben la inflamación e infiltración de los macrófagos del tejido adiposo.

4.7 Ensayos clínicos y eficacia

Los ensayos clínicos constituyen uno de los apartados más importantes antes de aprobar un fármaco para una indicación concreta. Se centran en la medición de una o más variables a lo largo del tiempo que pueden demostrar que el fármaco es eficaz frente a un grupo control que se puede tratar con un placebo o con otras alternativas terapéuticas anteriores. Con todos los resultados obtenidos, se concluye si se puede proceder o no a la comercialización del fármaco, incluir nuevas indicaciones en su ficha técnica si está ya comercializado, o a su retirada, por ejemplo, en el caso de que se vea que aparecen muchos efectos secundarios de un tipo concreto.

En el caso de la semaglutida, se han desarrollado varios tipos de ensayos, con diferentes objetivos:

- **STEP** (*Semaglutide Treatment Effect In People with Obesity*): se pretende poner de manifiesto el efecto de la semaglutida para la pérdida de peso, a dosis de 2,4 mg, vía

subcutánea, comparándolos con un placebo en el que solo se aplican cambios en el estilo de vida. Los pacientes de estos ensayos padecen obesidad o sobrepeso y en algún ensayo además diabetes mellitus tipo 2. En este último caso también se evalúa la efectividad y seguridad en estos pacientes que estaban consumiendo otros antidiabéticos orales (McDermid, 2022). Todos estos estudios finalmente permitieron la aprobación de la indicación para la pérdida de peso.

- **SUSTAIN:** en esta batería de ensayos se pretende demostrar el efecto de la semaglutida para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, a dosis de 1,0 mg, vía subcutánea comparándolos con un grupo placebo de pacientes no tratados con anterioridad o tratados con otros fármacos, en lugar de la semaglutida, con otro mecanismo de acción (sitagliptina, insulina, canagliflozina), el mismo mecanismo de acción (exenatida, dulaglutida, liraglutida) e incluso dosis superiores de semaglutida de 2,0 mg. En la batería de 15 ensayos, en algunos casos el grupo tratado presentaba alto riesgo cardiovascular y estaba tratado además con otros fármacos como metformina, insulina y otras combinaciones (McDermid, 2017).
- **PIONEER** (*Phase 3^a Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*): en este caso lo que se estudia es el efecto de la semaglutida por vía oral a dosis de 3, 7 o 14 mg para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, de manera similar a los ensayos SUSTAIN. Se pretendió demostrar que no era necesario una administración parenteral y semanal del fármaco para obtener un efecto similar (McDermid, 2019).

En concreto, dentro de estos ensayos, el PIONEER 6 y SUSTAIN 6 ponen de manifiesto los beneficios del fármaco a nivel real y cardiovascular (Yin et al., 2021).

Las conclusiones a las que se llegaron con los SUSTAIN y PIONEER son, por una parte, que la semaglutida para el tratamiento de la DM2 es mucho más eficaz que las otras alternativas disponibles actualmente ya que tiene muy alta capacidad para el control de la glucemia, del peso y para la disminución del riesgo cardiovascular en estos pacientes, al disminuir la presión arterial. Por otra parte, los efectos adversos que se encontraron tienen relación directa con la dosis y en ningún caso son peligrosos; únicamente los GI pueden llevar a un abandono del tratamiento, pero constituye una buena alternativa en pacientes obesos (al no producir aumento de peso como otros antidiabéticos orales), hipertensos o con alto riesgo cardiovascular que no toleran otros fármacos (F. H. Shi et al., 2018).

4.7.1 Ensayos STEP

En primer lugar, se mencionan los aspectos más importantes de los ensayos STEP, por sus siglas en inglés, *Semaglutide Treatment Effect In People with Obesity*. De momento hay publicados el 1,2,3,4,6 y 8. El resto están pendientes, y algunos de ellos no han comenzado todavía.

4.7.1.1 STEP 1

En este se estudia directamente el efecto de la semaglutida en sujetos con obesidad (IMC > 30 kg/m² o IMC >27 kg/m² y al menos un factor de comorbilidad) y sin diabetes. La dosis de semaglutida es de 2,4 mg subcutánea y cambios en el estilo de vida frente a un placebo. En cuanto a los resultados, se observa una pérdida de 15,3 kg en el grupo tratado frente a 2,6 kg en el grupo control (Figura 7). Además de medidas del peso, también se utilizó el perímetro abdominal que disminuyó 9,42 cm más en el grupo tratado; el IMC disminuyó 4,61 kg/m² más y se observó una reducción de la presión arterial sistólica de 4 mmHg más que en el grupo de control. También se observaron efectos positivos debido al descenso en la hemoglobina glicosilada, glucosa en ayunas, PCR (proteína C-reactiva) y lípidos en ayunas. En cuanto a la composición corporal, disminuía la grasa corporal total y la asociada a los órganos, aumentando la masa magra (Wilding et al., 2021).

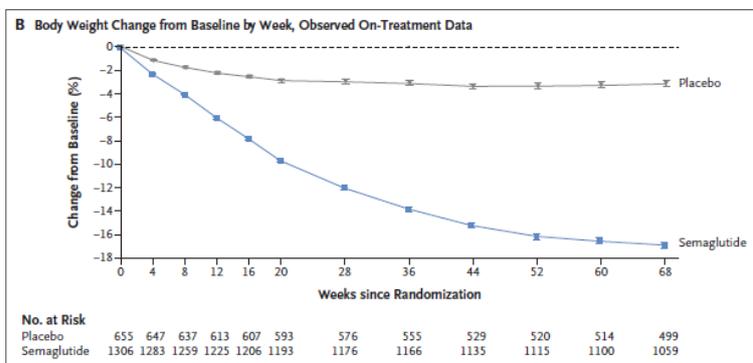


Figura 7. Porcentaje de pérdida de peso en las 68 semanas del tratamiento. En azul el grupo tratado y en gris el grupo control (Wilding et al., 2021).

Todos estos resultados llevaron a la conclusión de que, efectivamente, la semaglutida es muy eficaz en pérdida de peso, ya que el 50% de los participantes perdían un 15% de su peso inicial y un 70% perdían un 10%. Se sabe que, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, la pérdida de esos porcentajes de peso, además de los otros efectos del fármaco, mejora mucho su estado general de salud (Wilding et al., 2021).

Una limitación de este estudio, en parte, es que excluye a los pacientes con DM2. Esto permite, por un lado, ver el efecto del fármaco en personas puramente obesas, pero no permite el estudio de la mayor parte de pacientes obesos y con diabetes, que presentan síndrome metabólico y un

riesgo cardiovascular más elevado, lo que puso de manifiesto la necesidad de otros ensayos, como el STEP 2, que ya incluye pacientes con DM2.

4.7.1.2 STEP 2

Este ensayo estudia el efecto de la semaglutida semanal subcutánea a dosis de 2,4 mg con respecto a la dosis de 1,0 mg en adultos y a un placebo con obesidad/sobrepeso y diabetes tipo 2 (HbA1c 7-10%), además de intervenciones en el estilo de vida (Davies et al., 2021).

Los resultados en cuanto a la pérdida de peso son buenos: la dosis de 2,4 mg produce variaciones aproximadamente un 3% superior a la dosis de 1,0 mg y 6% más que el placebo (Figura 8). En este caso un 25% de los pacientes consiguieron una disminución de un 15% de peso y un 45% del 10% del peso inicial. El perímetro abdominal también se redujo de manera similar al peso (Davies et al., 2021).

En cuanto a la Hb1Ac (hemoglobina glicosilada), las disminuciones son muy similares en las dosis de 2,4 y 1,0 mg (aproximadamente de un 1,5%) y un 1% superior al placebo. Esto permitía llegar a valores normales, de entre 5-6%. En cuanto a la presión arterial, esta también se ve positivamente disminuida con la dosis de 2,4 mg, así como los lípidos y marcadores inflamatorios (Davies et al., 2021).

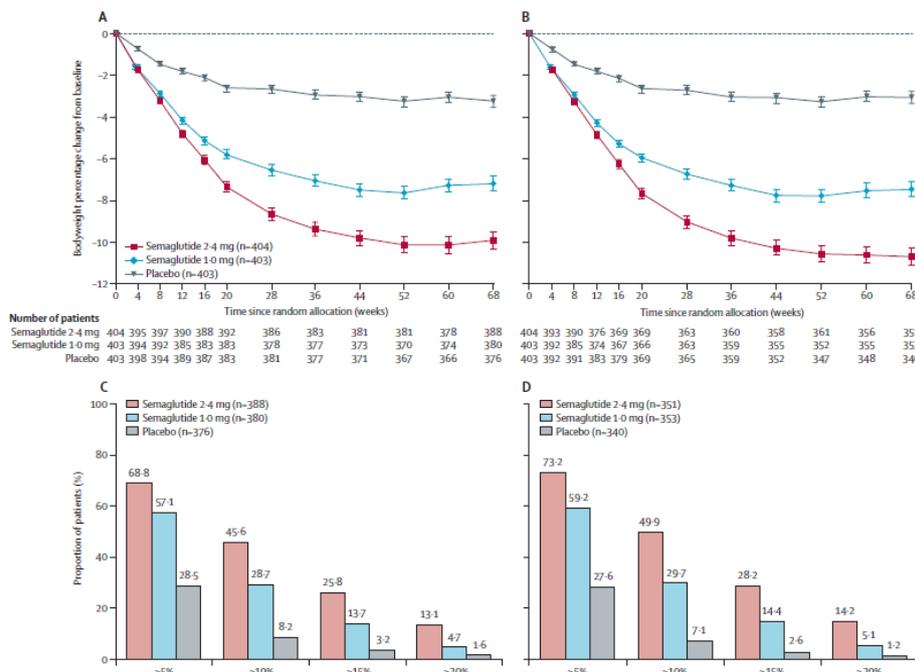


Figura 8. Resultados relativos a la pérdida de peso del STEP 2: en rojo el tratamiento a dosis altas de semaglutida (2,4 mg), en azul dosis con indicación en diabetes (1,0 mg) y en gris el placebo (Davies et al., 2021).

Una ventaja del uso de dosis de 2,4 mg con respecto a la de 1,0 mg es que los pacientes dejaban o podían disminuir las dosis de la medicación concomitante que utilizaban para el tratamiento de la DM2. Además, se observa que la administración de semaglutida de 2,4 mg disminuye el riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo lo que evita o retarda la aparición de eventos cardiovasculares (Davies et al., 2021).

4.7.1.3 STEP 3

La diferencia con respecto al STEP 1 es que en este caso la intervención en el estilo de vida es mucho más estricta que en el anterior y está mucho más controlada (Wadden et al., 2021).

Los resultados obtenidos son muy similares al STEP 1, lo que demuestra que no es necesario una intervención en el estilo de vida tan estricta porque la diferencia de peso que se alcanza no es relevante. Un inconveniente destacable de este estudio es su corta duración, por lo que ahora mismo está en curso otro ensayo, el STEP 5, con una duración de 2 años, que permitirá estudiar los ensayos a largo plazo. (Wadden et al., 2021)

4.7.1.4 STEP 4

El propósito de este ensayo es ver los efectos al dejar de tomar semaglutida y cambiar al placebo. Ambos grupos comenzaron tomando semaglutida y a las 20 semanas una parte cambió al placebo y el resto continuó utilizando semaglutida. El perfil de pacientes seleccionados han sido los mismos que en el STEP 1 y 3, con obesidad/sobrepeso y sin diabetes. (D. Rubino et al., 2021).

En este caso, la pérdida de peso continúa si se sigue administrando el fármaco después de las 20 semanas iniciales. El grupo que continuaba siendo tratado perdió hasta un 8% de peso más, mientras que el otro lo incrementó un 7% con respecto al peso al alcanzado en la semana 20. Resultados similares se encuentran en los casos del perímetro abdominal y presión sistólica (Figura 9) (D. Rubino et al., 2021).

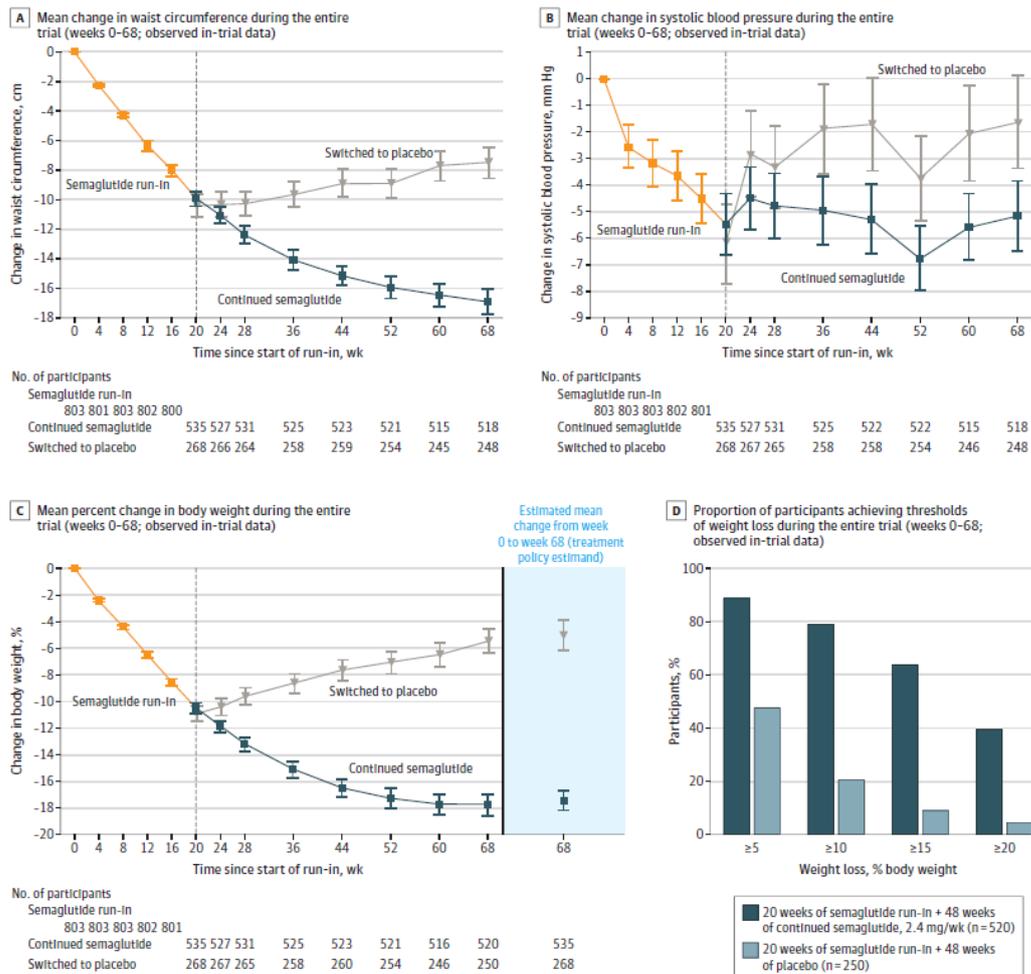


Figura 9. Cambios en perímetro abdominal (A), presión sistólica (B) y peso (C y D) en el STEP 4 (D. Rubino et al., 2021).

Los resultados encontrados en este estudio ponen de manifiesto que la obesidad es una enfermedad crónica que necesita tratamiento prolongado en el tiempo (D. Rubino et al., 2021).

4.7.1.5 STEP 6

En este ensayo se estudia el efecto de la semaglutida en la población asiática (japonesa y surcoreana), ya que los ensayos previos se habían llevado a cabo con población americana, caucásica, africana, etc., pero no había una muestra suficientemente grande de población asiática y los resultados obtenidos podrían no ser reproducibles en esta población. En el caso de esta etnia, una diferencia muy importante es que no se utiliza el IMC como elemento medidor de la obesidad sino el perímetro abdominal. Finalmente, los datos obtenidos ponen de manifiesto, que, a pesar de las diferencias étnicas, el fármaco sigue siendo eficaz y seguro (Kadowaki et al., 2022).

La comparativa de todos los resultados más destacables se puede ver en la Tabla 4 que está en el anexo.

4.8 Comparación con otros fármacos

En este apartado se describirán las diferencias entre los principales fármacos para el tratamiento de la obesidad, con el objetivo de comparar y ver las fortalezas y debilidades de la semaglutida frente a las demás alternativas.

4.8.1 Liraglutida vs semaglutida

Para hacer una comparativa de eficacia entre ambos, se toma como referencia el ensayo STEP 8 en el que se comparó durante 68 semanas de tratamiento la diferencia en el efecto de ambos fármacos. La liraglutida era, hasta 2021, el único fármaco del grupo de los GLP-1ar aprobado para el tratamiento de la obesidad.

Entre los resultados más relevantes, cabe destacar el porcentaje de disminución de peso (15,8% de la semaglutida frente a 6,4% de la liraglutida). La proporción de pacientes que reducen su peso en un 10-15 y 20% son superiores en la semaglutida con respecto a la liraglutida (más del 50% pierden un 15% de su peso con la semaglutida). El resto de los parámetros metabólicos (HbA1c, presión arterial, perfil lipídico...) también mejoran más con la semaglutida (D. M. Rubino et al., 2022). En cuanto a los efectos secundarios no hay diferencias destacables. Como conclusión, la semaglutida es más eficaz para el tratamiento de la obesidad que la liraglutida.

Un inconveniente de este estudio es que muchos pacientes que estaban en tratamiento con liraglutida, al no soportar los efectos adversos, tuvieron que abandonar el tratamiento porque no toleraban la dosis máxima después de 4 semanas; por el contrario, en el caso de que no toleraran la semaglutida, se permitía que los pacientes mantuviesen una dosis de mantenimiento de 1,7 mg lo que podría provocar la aparición de sesgo (D. M. Rubino et al., 2022).

4.8.2 Comparación con otros fármacos para la obesidad

Para esta comparación, se realizó un meta-análisis de 143 ensayos con 49.810 participantes con el propósito de ayudar a la elaboración de las guías clínicas para el tratamiento de la obesidad y hacer una comparativa de los efectos de cada grupo de fármacos que están aprobados y comercializados en la actualidad. Se comparan todos los efectos con un control, que son las intervenciones del estilo de vida (Q. Shi et al., 2022).

Los mejores resultados en comparación con el estilo de vida se encuentran en los análogos del GLP-1, semaglutida y liraglutida, fentermina-topiramato y naltrexona-bupropión. De estos

fármacos, el que produce una mayor pérdida de peso es la semaglutida, seguido de la fentermina-topiramato, naltrexona-bupropión y la liraglutida. Para el resto de los fármacos que aparecen en la Tabla 2, su uso no parece tener mejores resultados en la pérdida de peso que los debidos a cambios en el estilo de vida; además, para la metformina, levocarnitina y pramlintida no se encuentran evidencias suficientemente sólidas de que esta se produzca. En concreto, el orlistat se podría utilizar para el tratamiento de la dislipemia, por su capacidad para disminuir el colesterol (Q. Shi et al., 2022).

En cuanto a la mejora en la calidad de vida, el tratamiento que más positivamente influye es la combinación fentermina-topiramato seguido de la naltrexona-bupropión, liraglutida y semaglutida. Se ha evidenciado además que la combinación de fentermina-topiramato disminuye los síntomas asociados al síndrome depresivo asociado a esta patología (Q. Shi et al., 2022).

En lo relativo a los efectos adversos, se pueden dividir en 2 categorías: los que provocan el abandono del tratamiento y los que producen efectos gastrointestinales. Todos los fármacos que aparecen en la Tabla 2, incluida la metformina, producen efectos gastrointestinales que pueden llevar a la suspensión de la toma o administración del fármaco. Los que más casos de abandono registran son la combinación naltrexona-bupropión seguido de la fentermina-topiramato, liraglutida y semaglutida. Del resto no se tienen evidencias suficientes para sacar conclusiones (Q. Shi et al., 2022).

Tabla 2. Efecto comparativo en la pérdida de peso de los distintos tratamientos aprobados para la obesidad [Adaptado de(Q. Shi et al., 2022)].

Fármaco		Beneficios				Daños		
		Variación en el peso (%)	Participantes con pérdida >5% (OR)	Participantes con pérdida >10% (OR)	Calidad de vida (SMD)	Síndrome depresivo (SMD)	Abandono debido a efectos adversos (OR)	Efectos adversos Gastro-intestinales (RDI)
Agonistas GLP-1R	Semaglutida	-11,41	9,82	13,32	0,27	-	1,99	2,79
	Liraglutida	-4,68	4,91	4,80	0,32	-0,08	2,45	3,10
	Exenatida	-3,72	2,86	3,12	-	-	1,50	1,72
Fentermina-topiramato		-7,27	8,02	9,74	0,42	-0,17	2,40	1,62
Naltrexona-bupropión		-4,11	5,04	5,19	0,36	0,19	2,69	3,86
Orlistat		-3,16	2,73	2,43	0,15	-0,04	1,72	2,03
Metformina		-2,50	2,10	2,11	-	-	1,19	2,05
Pramlintida		-2,19	2,24	3,21	-	-	2,43	1,92
Levocarnitina		-1,88	-	-	-	-	1,11	1,45

¹Todas las variables se midieron en comparación con los efectos sobre el estilo de vida. La *odds ratio* (OR) mide la razón de odds que indica cuanto más probable es la ocurrencia de un evento que la no ocurrencia (valores>1 indican que esta es mayor). La SMD (*Standardised Mean Difference*) unifica unidades de medida diferentes dentro de un metanálisis partiendo de ensayos con diferentes unidades de medida (valores> 1 indican que aumenta la calidad de vida y en la columna de síndrome depresivo, una puntuación> 1 indica que aumenta y <1 que disminuye). La razón de tasas de incidencia (RDI) es la razón entre la incidencia de efectos adversos entre el grupo tratado con el fármaco y el control (valores>1 indican que la incidencia es superior con el fármaco). Las categorías indicadas por los diferentes colores indican si la importancia es alta, media o baja desde el punto de vista clínico (cuanto más intenso es el color, mayor es el beneficio en el caso del verde y cuanto más naranja mayores son los daños). Los colores grises indican que el nivel de evidencia que se tiene es bajo (gris oscuro: puede ser más dañino que las intervenciones del estilo de vida y gris claro: puede ser más dañino que los cambios en el estilo de vida, pero no peor que otras intervenciones).

A continuación, se muestran las ventajas y desventajas de estos fármacos (Tabla 3). El artículo del que se ha tomado, al ser del 2015, no incluye a la semaglutida como alternativa para la obesidad (Apovian et al., 2015).

Tabla 3. Ventajas y desventajas de los diferentes fármacos para la obesidad [Adaptado de (Apovian et al., 2015)].

Fármaco	Ventajas	Desventajas
Fentermina	<ul style="list-style-type: none"> — Barata — Pérdida de 3-5% peso 	<ul style="list-style-type: none"> — No comercializada en Europa — No recomendado su uso a largo plazo (no hay ensayos)
Fentermina-topiramato	<ul style="list-style-type: none"> — Pérdida >5% peso — Ensayos a largo plazo — Perfil de efectos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> — Cara — Teratógena
Orlistat	<ul style="list-style-type: none"> — No efectos sistémicos — Barata — Ensayos a largo plazo 	<ul style="list-style-type: none"> — Menor pérdida de peso — Perfil de efectos adversos
Naltrexona- bupropión	<ul style="list-style-type: none"> — Pérdida de entre 3-5% de peso — Trata la adicción a la comida — Ensayos a largo plazo 	<ul style="list-style-type: none"> — Perfil de efectos adversos — Precio moderado
Liraglutida	<ul style="list-style-type: none"> — Gran pérdida de peso — Ensayos a largo plazo 	<ul style="list-style-type: none"> — Muy cara — Inyectable

En general, todos estos fármacos están asociados a pérdidas de peso superiores al 5% y en todas las terapias implicadas aparece un riesgo alto de que los pacientes presenten efectos adversos que, en muchos casos, pueden llevar al abandono del consumo del fármaco. Con todo, los mejores fármacos para tratar la obesidad son la fentermina-topiramato y la semaglutida. Ambos presentan el inconveniente de los efectos adversos y la última además es de administración subcutánea, por lo que los pacientes reacios a los pinchazos pueden preferir otras alternativas. De todas formas, son necesarios más estudios a largo plazo y sería conveniente la elaboración de guías clínicas actualizadas y adecuadas para el tratamiento de esta patología (Q. Shi et al., 2022).

Otros autores encuentran estos mismos resultados en estudios anteriores que no incluyen a la semaglutida, al no estar aprobada en el momento de su publicación, pero todos coinciden en que la mejor alternativa es la fentermina-topiramato (solo en EE. UU.), seguido de la naltrexona-bupropión y liraglutida (Khera et al., 2016).

4.8.3 Análisis coste-eficacia

Ya se ha puesto de manifiesto que el fármaco objeto del presente TFG es eficaz. Ahora es el momento de estudiar si realmente es rentable a nivel económico. Por un lado, se analizará el coste del fármaco en comparación con otras alternativas de su mismo grupo terapéutico y por otro lado se analizará en comparación con otros fármacos para la obesidad comercializados en Estados Unidos y en su mayor parte, en Europa.

4.8.3.1 Análogos de GLP-1

Este estudio se basa en la comparación de 4 fármacos: liraglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida y un grupo no tratado. Se calcularon los años de vida ajustados por calidad (QALY/AVAC), costes, relación de coste efectividad incremental (ICER/RCEI) y el *willingness-to-pay* (WTP) mediante métodos específicos (análisis de sensibilidad y probabilístico) (Hu et al., 2022).

El parámetro que se tiene en cuenta para valorar estos cambios es la disminución del IMC. De todos los fármacos, el más efectivo es la semaglutida (-1,40) frente al resto de alternativas que no alcanzan la unidad. Se sabe que por cada unidad que disminuye el IMC, se incrementa el AVAC en 0,0056 (Hu et al., 2022).

Cuando se calcula el RCEI por año de vida ajustado por calidad, el valor más bajo en dólares (\$) lo tiene también la semaglutida (135.467 \$/AVAC). Aun así, es un valor muy alto, por lo que es bastante probable que muchos pacientes no estén dispuestos a pagar ese precio por el medicamento o no se lo puedan permitir. Se sabe que el valor de WTP en EE.UU. es de 192.000 \$/AVAC, y en este caso la semaglutida se encuentra por debajo. En este importe se incluye también el coste de las agujas y de la revisión médica. (Hu et al., 2022).

En cuanto a la financiación del fármaco, como la obesidad se sigue considerando una patología puramente estética, los seguros médicos *Medicare* y *Medicaid* en EE.UU. no lo financian y se estima que cuesta entre 1.000-1.500 \$/mes, por lo que *Novo Nordisk*, responsable de la comercialización del medicamento, está dando unos cupones para ahorrar gastos a los pacientes e intentando convencer a las compañías aseguradoras de que la obesidad es una patología crónica que necesita tratamiento, y no es un problema puramente estético. Uno de los inconvenientes que alegan estas compañías es la cronicidad del tratamiento, como se pone de manifiesto en el programa STEP 4 (Cara, 2021).

4.8.3.2 Otros fármacos para la obesidad

En este estudio, se han evaluado siete estrategias: cambios en el estilo de vida, orlistat, fentermina, fentermina/topiramato, lorcaserina, liraglutida y semaglutida. Los parámetros calculados son los mismos que en el estudio anterior. En este caso el WTP es de 100.000 \$/AVAC y también toman como referencia la disminución en el IMC. Igualmente, se llevó a cabo una comparativa a lo largo del tiempo (1, 3 y 5 años) para simular el mantenimiento de la pérdida de peso (Lee et al., 2020).

Como se observa en la Figura 10, la única alternativa coste-efectiva la constituye la fentermina, pero a medida que pasan los años también la semaglutida pasa a ser una alternativa a tener en

cuenta. La fentermina presenta unos valores de RCEI de 46.258 \$/AVAC, 20.157 \$/AVAC y 17.880 \$/AVAC pasados 1, 3 y 5 años, respectivamente. Es la mejor alternativa, pero uno de los mayores problemas que tiene es que pasados cinco años, la efectividad baja mucho y los pacientes vuelven a aumentar de peso. Por si fuera poco, este fármaco no está aprobado en Europa y no se puede utilizar en personas con problemas cardiovasculares, al contrario que la semaglutida (Lee et al., 2020).

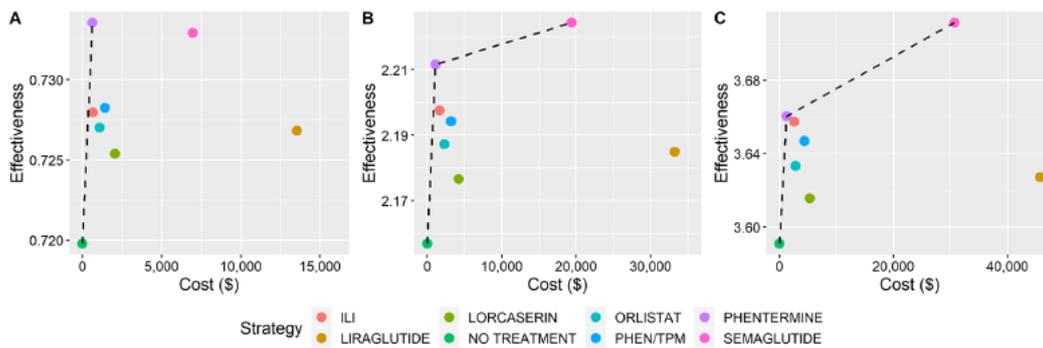


Figura 10. Gráficas de coste-efectividad para los distintos tratamientos a lo largo de los años (A= 1 año, B= 3 años y C= 5 años) (Lee et al., 2020).

En España, tras consultar en la base de datos del Bot Plus, se ha visto que todos estos fármacos están excluidos de la oferta del Sistema Nacional de Salud (EXO) por lo que los pacientes que quieran consumirlos o que los necesiten, siendo obesos o con sobrepeso y sin otras patologías, tendrán que costeárselos ellos mismos. Es por eso por lo que, en los últimos años, la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) reclama la financiación de estos fármacos, especialmente si hay comorbilidades (Bernardo, 2021).

4.9 Guía clínica del tratamiento de la obesidad

Un problema muy grande en el caso de esta patología es que no hay guías clínicas como en el caso de la diabetes que van indicando qué fármacos seguir en función de parámetros anatómo-fisiológicos del paciente, lo que limita mucho su abordaje a nivel farmacoterapéutico. Además, las que existen actualmente son escasas. El objetivo es la pérdida de un 5-10% del peso inicial, ya que hay evidencia de que esa pérdida de peso mejora y disminuye el riesgo de complicaciones asociadas (del Álamo Alonso, 2017). Las guías clínicas apuntan a ciertas alternativas en estos pacientes para evitar el uso de fármacos que aumenten el peso o, si no es posible ya que no hay otra alternativa terapéutica, controlar el peso. Esto ocurre por ejemplo en el caso de pacientes tratados con antirretrovirales. Cuando hay presencia de obesidad y diabetes, los fármacos de elección son la metformina (biguanida), acarbosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa), semaglutida y liraglutida (GLP-1ar), gliflozinas (iSGLT- 2) y las gliptinas (iDPP-IV). En pacientes con presencia de problemas cardiovasculares se debe evitar el uso de fentermina/topiramato; además, esta combinación solo está aprobada para su uso a corto plazo y únicamente en EE. UU. (Apovian et al., 2015).

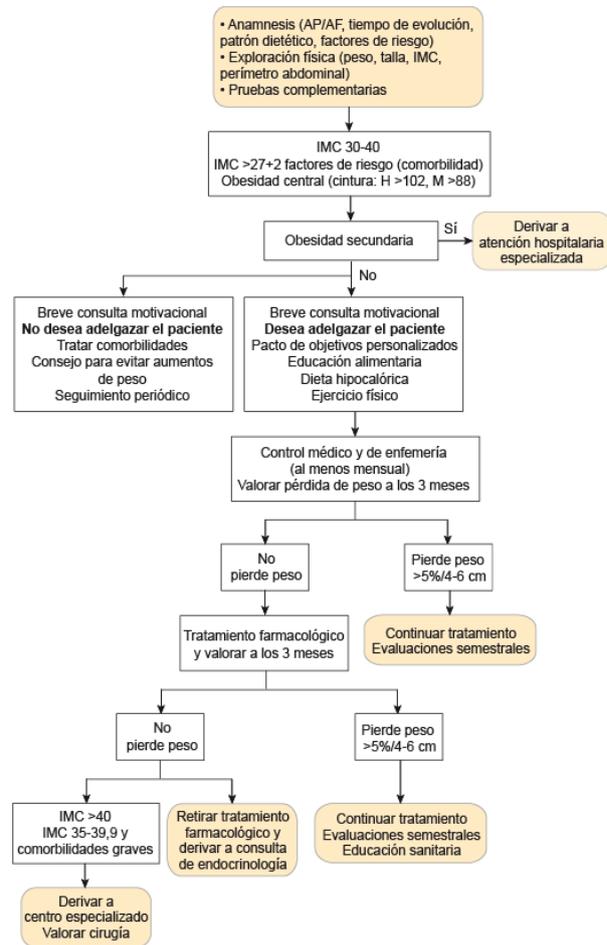


Figura 11. Algoritmo para el tratamiento de la obesidad a nivel de atención primaria (del Álamo Alonso, 2017).

4.10 Futuro del tratamiento de la obesidad

En la actualidad, además de la semaglutida, se encuentra en ensayos clínicos otro fármaco, la cagrinlitida, agonista de los receptores de amilina y calcitonina, que provoca un retraso en el vaciamiento gástrico, inhibe la secreción de glucagón postprandial, reduce la ingesta de comida y aumenta la saciedad por un mecanismo a nivel central (Enebo et al., 2021).

El estudio que se llevó a cabo combinaba diferentes dosis de cagrinlitida (0,16; 0,30; 0,60; 1,2; 2,4; 4,5 mg y placebo) con semaglutida a dosis fija (2,4 mg semanales), sin intervenciones en el estilo de vida, en pacientes con obesidad/sobrepeso y sin diabetes, durante 20 semanas. En

cuanto al perfil de reacciones adversas, son muy similares a las de la semaglutida, siendo la más común la pérdida de apetito y los efectos a nivel gastrointestinal (Enebo et al., 2021).

En cuanto al efecto terapéutico, cuanto mayor fue la concentración de cagrinlitida mayor era la pérdida de peso. La disminución media de IMC con la dosis más alta es de 5,6 puntos mientras que con la dosis más baja es de 2,6 puntos. En cuanto a los kilogramos perdidos, la media fue de 15,9 kg con la dosis más alta y de 8 kg con la dosis más baja. En relación con los parámetros relacionados con la glucemia, la disminución es más discreta, puesto que este efecto solo es aportado por la semaglutida (Enebo et al., 2021).

Comparando el tratamiento con el de semaglutida aislada, en un tercio del tiempo del ensayo se alcanzan resultados más altos con la combinación de ambos. Su administración una vez a la semana lo hace muy cómodo y la farmacocinética de ambos no se ve afectada (no hay interacción y los parámetros se mantienen invariables como si se administrasen independientemente). De hecho, se piensa que puede ser una solución para prevenir la cirugía bariátrica, evitando así las complicaciones quirúrgicas, que era hasta ahora la solución más efectiva a largo plazo (Enebo et al., 2021).

A principios de junio de 2022, se publican resultados preliminares de ensayos clínicos en fase 3 de la tirzepatida, SURMOUNT-1, comparables con el STEP 1 de la semaglutida. La tirzepatida, comercializada por *Lilly*, logra reducciones de peso superiores a la semaglutida, con una media de 24 kg entre los participantes, comparables a los obtenidos mediante cirugía bariátrica como en el caso anterior (Jastreboff et al., 2022). Este fármaco ya contaba con ensayos en pacientes diabéticos y obesos, obteniendo resultados ligeramente superiores a la semaglutida en la dosis más alta de tirzepatida, que corresponde a 15 mg. También se administra por vía s.c. y semanalmente, pero no cuenta con la indicación aprobada frente a la obesidad (Jung & Jung, 2022).

Dada su importancia, en la tabla 4 del anexo se incluye una columna con los resultados preliminares del ensayo SURMOUNT, con el fin de poder compararlos con el STEP 1 de la semaglutida. La dosis más alta de la tirzepatida (15 mg) logra reducciones mayores al 15% de inicial en un 57%, un 7% más que lo que consigue la semaglutida (Jastreboff et al., 2022).

5. CONCLUSIONES

1. La semaglutida es actualmente uno de los fármacos más prometedores en la terapéutica de la obesidad dada su eficacia y seguridad por la disminución de peso, IMC, perímetro abdominal, Hb1Ac y parámetros relacionados con mayor riesgo cardiovascular, principalmente.
2. Su estructura química y formulación permiten la administración subcutánea semanal favoreciendo la adherencia terapéutica en comparación con otros fármacos de administración diaria.
3. Son necesarios estudios a largo plazo para recopilar más información sobre ciertas reacciones adversas como la retinopatía diabética y las alteraciones biliares y tiroideas.
4. La falta de financiación, la ausencia de guías clínicas y el concepto que se tiene de la enfermedad como “defecto estético” son algunos de los aspectos más limitantes en la terapéutica de la patología y en su abordaje a nivel primario.
5. En la pandemia actual de la COVID-19, es evidente que la obesidad supone un factor de morbimortalidad importante por lo que la disminución de la prevalencia en esta patología puede provocar la disminución del número de fallecidos y casos graves.
6. El coste del tratamiento es elevado, al ser necesaria la administración crónica del fármaco, aunque son necesarios más ensayos a largo plazo para estudiar la evolución de estos pacientes cuando dejan de tomar el fármaco y/o el mantenimiento con otros fármacos de menor coste.
7. Otras alternativas de eficacia similar y menor coste, como la fentermina-topiramato, solo se encuentran comercializadas en EE.UU., con el inconveniente de que pierden su eficacia con el paso del tiempo y no se pueden utilizar en pacientes con problemas cardiovasculares.
8. Las moléculas que están surgiendo en los últimos meses pueden ser grandes competidoras de la semaglutida, pero de momento necesitan más ensayos.

Como conclusión final, y en respuesta al título del trabajo, el fármaco sí puede tratarse de la solución a la pandemia a nivel de eficacia y seguridad, pero a nivel económico está un poco más lejos de conseguirlo. Habrá que esperar a la comercialización de las nuevas moléculas para ver si esta es capaz de sobrevivir.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aaseth, J., Ellefsen, S., Alehagen, U., Sundfjør, T. M., & Alexander, J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity – An update. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021; 140.
- Almandoz, J. P., Xie, L., Schellinger, J. N., Mathew, M. S., Gazda, C., Ofori, A., et al. Impact of COVID -19 stay-at-home orders on weight - related behaviours among patients with obesity. *Clinical Obesity*. 2020; 10(5).
- Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100(2), p. 342–362.
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Molecular Metabolism*. 2021; 46.
- Bernardo, M. SEEDO reclama un Plan Nacional de Obesidad y la financiación de los tratamientos - El médico interactivo. 2021 [en línea]. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/seedo-reclama-plan-nacional-obesidad-y-financiacion-de-tratamientos/>
- Bjerregaard, L. G., Jensen, B. W., Ångquist, L., Osler, M., Sørensen, T. I. A., & Baker, J. L. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378(14), p. 1302–1312.
- Blundell, J., Finlayson, G., Axelsen, M., Flint, A., Gibbons, C., Kvist, T., et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017; 19(9), p. 1242–1251.
- Brunton, S. A., Mosenzon, O., & Wright, E. E. Integrating oral semaglutide into clinical practice in primary care: for whom, when, and how? *Postgraduate Medicine*. 2020; 132(sup2), p. 48–60).
- Cara, E. A So-Called Game-Changing Weight Loss Drug Is Here—So What Happens Next? 2021 [en línea]. [Consultado en Febrero 2022]. Disponible en: <https://gizmodo.com/a-so-called-game-changing-weight-loss-drug-is-here-so-w-1847309279>
- Chao, A. M., Tronieri, J. S., Amaro, A., & Wadden, T. A. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2022; 19(37).
- Chavez, V. Obesidad: la pandemia oculta que crece a pasos agigantados en todo el mundo. 2021 [en línea]. [Consultado en Febrero 2022]. Disponible en: <https://www.infobae.com/salud/2021/03/04/obesidad-la-pandemia-oculta-que-crece-a-pasos-agigantados-en-todo-el-mundo/>
- Christou, G. A., Katsiki, N., Blundell, J., Fruhbeck, G., & Kiortsis, D. N. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obesity Reviews*. 2019;20(6), p. 805–815.
- Coulter, A. A., Rebello, C. J., & Greenway, F. L. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. *Drugs*. 2018;78 (11), p. 1113–1132.
- Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O. K., Pakseresht, A., Pedersen, S. D., Perreault, L., et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021; 397(10278), p. 971–984.

- del Álamo Alonso, A. J. Guía clínica de Obesidad. 2017 [en línea]. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/guias-clinicas/obesidad/>
- Douros, A., Filion, K. B., Yin, H., Yu, O. H., Etminan, M., Udell, J. A., et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the risk of incident diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2018; 41(11), p. 2330–2338.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de Ozempic [en línea]. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_es.pdf
- EMA: Agencia Europea del Medicamento. Ficha Técnica de Wegovy [en línea]. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154093/anx_154093_es.pdf
- Enebo, L. B., Berthelsen, K. K., Kankam, M., Lund, M. T., Rubino, D. M., Satyrganova, A., et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *The Lancet*, 2021; 397(10286), p. 1736–1748.
- Gallwitz, B., & Giorgino, F. Clinical Perspectives on the Use of Subcutaneous and Oral Formulations of Semaglutide. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12 (645507).
- Hansen, K. B., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes—a review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2010; 3, p. 63-155.
- Hu, Y., Zheng, S.-L., Ye, X.-L., Shi, J.-N., Zheng, X.-W., Pan, H.-S., et al. Cost-effectiveness analysis of 4 GLP-1RAs in the treatment of obesity in a US setting. *Annals of Translational Medicine*. 2022; 10(3), p. 152–152.
- Jastreboff, A. M., Aronne, L. J., Ahmad, N. N., Wharton, S., Connery, L., Alves, B., et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *NEJM*. 2022.
- Jung, H. N., & Jung, C. H. The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS? *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2022; 31(1), p. 28–36.
- Kadowaki, T., Isendahl, J., Khalid, U., Lee, S. Y., Nishida, T., Ogawa, W., et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2022. 10(3), p. 193–206.
- Kalra, S., & Sahay, R. A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*. 2020; 11(9).
- Khera, R., Murad, M. H., Chandar, A. K., Dulai, P. S., Wang, Z., Prokop, L. J., et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016; 315(22), p. 2424–2434.
- Knudsen, L. B., & Lau, J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. In *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10(APR).

- Lau, J., Bloch, P., Schäffer, L., Pettersson, I., Spetzler, J., Kofoed, J., et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015; 58(18), p.7370–7380.
- Lee, M., Lauren, B. N., Zhan, T., Choi, J., Klebanoff, M., Abu Dayyeh, B., et al. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obesity Science and Practice*. 2020; 6(2), p.162–170.
- McDermid, E. A quick guide to the SUSTAIN trials. 2017 [en línea]. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: <https://diabetes.medicinematters.com/semaglutide/type-2-diabetes/a-quick-guide-to-the-sustain-trials/12206922>
- McDermid, E. A quick guide to the PIONEER trials. 2019 [en línea]. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: <https://diabetes.medicinematters.com/semaglutide/cardiovascular-outcomes/a-quick-guide-to-the-pioneer-trials/16877792>
- McDermid, E. A quick guide to the STEP trials. 2022 [en línea]. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: <https://diabetes.medicinematters.com/semaglutide/obesity/quick-guide-step-trials/18854832>
- Müller, T. D., Blüher, M., Tschöp, M. H., & DiMarchi, R. D. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021
- Novo Nordisk. Ozempic® 2.0 mg approved in the US for the treatment of type 2 diabetes. Dinamarca: Novo Nordisk; 2022. Informe científico: 27
- Nuttall, F. Q. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutrition Today* 2015; 50(3), p. 117–128.
- Organización Mundial de la Salud. Proyectos de recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la obesidad a lo largo del curso de la vida, incluidas las posibles metas. Documento de debate de la OMS. Ginebra: OMS; 2021.
- Patel Chavez, C., Cusi, K., & Kadiyala, S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2022; 107(1), p. 29–38.
- Patel, D., & Smith, A. Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity. In *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(10), p. 1193–1204.
- Pinto, L. C., Falchetta, M. R., Rados, D. v., Leitão, C. B., & Gross, J. L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Scientific Reports*, 2019; 9(1).
- Rakipovski, G., Rolin, B., Nøhr, J., Klewe, I., Frederiksen, K. S., Augustin, R, et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE $-/-$ and LDLr $-/-$ Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018; 3(6), p. 844–857.
- Rubino, D., Abrahamsson, N., Davies, M., Hesse, D., Greenway, F. L., Jensen, C., et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14), p. 1414–1425.
- Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O’Neil, P. M., Rosenstock, J., Sørrig, R., et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults with

- Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2), p. 138–150.
- Saw, M., Wong, V. W., Ho, I. van, & Liew, G. New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy. *Eye (Basingstoke)*. 2019; 33(12), p. 1842–1851.
- Shi, F. H., Li, H., Cui, M., Zhang, Z. L., Gu, Z. C., & Liu, X. Y. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9(JUN).
- Shi, Q., Wang, Y., Hao, Q., Vandvik, P. O., Guyatt, G., Li, J., et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2022;399(10321), 259–269.
- Simó, R., & Hernández, C. GLP-1R as a target for the treatment of diabetic retinopathy: Friend or foe? In *Diabetes*. 2017; 66(6), p. 1453–1460.
- Smits, M. M., & van Raalte, D. H. Safety of Semaglutide. In *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12 (645563).
- Stefan, N., Birkenfeld, A. L., & Schulze, M. B. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(3), p. 135–149.
- van Bloemendaal, L., ten Kulve, J. S., la Fleur, S. E., Ijzerman, R. G., & Diamant, M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: Focus on the CNS. *Journal of Endocrinology*. 2014;221(1).
- Wadden, T. A., Bailey, T. S., Billings, L. K., Davies, M., Frias, J. P., Koroleva, A., et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14), p.1403–1413.
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., van Gaal, L. F., Lingvay, I., et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(11), p. 989–1002.
- Yin, D.-G., Ding, L.-L., Zhou, H.-R., Qiu, M., & Duan, X.-Y. Comprehensive analysis of the safety of semaglutide in type 2 diabetes: a meta-analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Endocrine Journal*. 2021; 68 (6), p. 739-742.

7. ANEXO

Tabla 4. Comparativa de los ensayos STEP

ENSAYO	STEP 1 (Wilding et al., 2021)		STEP 2 (Davies et al., 2021b)			STEP 3 (Wadden et al., 2021)		STEP 4 (D. Rubino et al., 2021)			STEP 6 (Kadowaki et al., 2022)			STEP 8 (D. M. Rubino et al., 2022)		SURMOUNT 1 (Jastreboff et al., 2022)			
Número NTC	NCT03548935		NCT03552757			NCT03611582		NCT03548987			NCT03811574			NCT04074161		NCT04184622			
Año	2021		2021			2021		2021			2022			2022		2022			
Duración (semanas)	68		68			68		68 (20 semanas hasta cambiar a placebo)			68			68		72			
Contexto	Obesidad o sobrepeso (IMC <30 kg/m ² o >27 con comorbilidades) sin DM2		Obesidad/ sobrepeso y DM2			Obesidad o sobrepeso sin DM2. Intervenciones en el estilo de vida más estrictas		Obesidad/ sobrepeso sin DM2. Se cambia a placebo un grupo en la semana 20			Obesidad o sobrepeso (IMC >35 kg/m ² o >27 kg/m ² con 1, 2 o más comorbilidades en Corea del Sur y Japón (+ DM2)			Obesidad/sobrepeso o sin DM2		Obesidad/sobrepeso sin DM2			
Variable	SEM	PLA	SEM	SEM	PLA	SEM	PLA	SEM	SEM + SEM	SEM + PLA	SEM	SEM	PLA	SEM	LIR	TIR		PLA	
Dosis (mg)	2,4	-	2,4	1,0	-	2,4	-	2,4	2,4	2,4	2,4	1,7	-	2,4 (16 semanas)	3,0 (4 semanas)	5	10	15	-
Participantes	1306	655	404	403	403	407	204	803	535	268	199	101	101	126	127	634	634	634	634
Edad media (años)	46±13	47±12	55±11	56±10	55±11	46±13	46±13	46±12	47±12	46±12	52±12	51±10	50±9	48±14	49±13	-			
PESO																			
Kg iniciales	105,4±22,1	105,2±21,5	99,9±22,5	99,0±21,1	100,5±20,9	106,9±22,8	103,7±22,9	107,2±22,7	96,5±22,5	95,4±22,7	86,9±16,5	86,1±11,9	90,2±15,1	102,5±25,3	103,7±22,5	104,8			
% pérdida global	14,85	2,41	9,64±0,4	6,99±0,4	3,42±0,4	16,0	5,7	14,8	7,9	6,9 (↑)	13,2±0,5	9,6±0,8	2,1±0,8	15,8	-6,4	15,0	19,5	20,9	3,1
>10% kg iniciales (%)	69,1	12,0	45,6	28,7	8,2	75,3	27,0	-	-	-	61	42	5	70,9	25,6	-			
>15% kg iniciales (%)	50,5	4,9	25,8	13,7	3,2	55,8	13,2	-	-	-	41	24	3	55,6	12,0	35	50	57	3
ΔKg	-15,3	-2,6	-9,7	-6,9	-3,5	-16,8	-6,2	-13,2	-7,1	6,1	-11,47	-9,98	-1,89	-15,3	-6,8	-			
IMC inicial (Kg/m ²)	37,8±6,7	38,0±6,5	35,9±6,4	35,3±5,9	35,9±6,5	38,1±6,7	37,8±6,9	38,4±6,9	34,5±6,9	34,1±7,1	32,0±4,6	31,6±3,7	31,9±4,2	37,0±7,4	37,2±6,4	38			
Δ IMC (kg/m ²)	-5,54	-0,92	-3,5	-2,5	-1,3	-6,0	-2,2	-4,7	-2,6	2,2	-	-	-	-	-	-			
PERÍMETRO ABDOMINAL																			

ENSAYO	STEP 1 (Wilding et al., 2021)		STEP 2 (Davies et al., 2021b)			STEP 3 (Wadden et al., 2021)		STEP 4 (D. Rubino et al., 2021)			STEP 6 (Kadowaki et al., 2022)			STEP 8 (D. M. Rubino et al., 2022)		SURMOUNT 1 (Jastreboff et al., 2022)
Inicial (cm)	114,6±14,8	114,8±14,4	114,5 ± 14,3	113,9 ± 4,0	115,5± 13,9	113,6± 15,1	111,8 ± 16,2	115,3 ± 15,5	105,5 ± 15,9	104,7 ± 16,9	103,8±11,8	101,4±8,8	103,8±9,9	111,8± 16,3	113,5± 15,0	-
Cambio (cm)	-13,54	-4,13	-9,4	-6,7	-4,5	-14,6	-6,3	-9,7	-6,4	3,3	-11,1	-7,7	-1,8	-13,2	-6,6	-
OTROS VALORES METABÓLICOS																
HbA1c inicial (%)	5,7±0,3	5.7±0.3	8,1± 0,8	8,1± 0,8	8,1 ± 0,8	5,7±0,3	5,8±0,3	5,7±0,3	5,4 ± 0,3	5,4 ± 0,3	6,4±1,2	6,4±1,1	6,4±1,1	5,5 ± 0,3	5,5 ± 0,3	-
Pérdida HbA1c	0,45	0,15	1,6	1,5	0,4	0,51	0,27	0,2	0,1	0,1(↑)	2,2	2,1	0,3	0,2	0,1	-
Presión sistólica (mmHg) inicial	126±14	127±14	130±13	130± 14	130 ±13	124±15	124±15	127±14	121±13	121±13	133±14	135±13	133±14	125±14	126±16	-
ΔPresión sistólica (mmHg)	-6,16	-1,06	-3,9	-2,9	-0,5	-5,6	-1,6	-3,9	0,5	4,4	-11	-11	-	-5,7	-2,9	-
PERFIL LIPIDICO (ratio)																
Colesterol total	0,97	1,00	0,99	0,98	0,99	0,96	1,02	1,00	1,05	1,11	-	-	-	0,93	1,00	-
HDL	1,05	1,01	1,07	1,05	1,04	1,07	1,05	1,02	1,18	1,18	-	-	-	1,00	1,02	-
LDL	0,97	1,01	1,00	0,99	1,00	0,95	1,03	1,01	1,01	1,08	-	-	-	0,94	1,01	-
VLDL	0,78	0,93	0,79	0,83	0,90	0,78	0,93	1,04	0,94	1,15	-	-	-	0,79	0,89	-
Ácidos grasos libres	0,83	0,93	0,84	0,86	0,99	0,88	1,04	1,08	0,82	0,86	-	-	-	0,87	0,91	-
Triglicéridos	0,78	0,93	0,78	0,83	0,91	0,78	0,94	1,01	0,94	1,15	-	-	-	0,79	0,89	-
Proteína C reactiva	0,47	0,85	0,51	0,58	0,83	0,76	-	-	-	-	0,58	0,58	-	0,47	0,76	-

²SEM: semaglutida; PLA: Placebo; LIR: liraglutida, TIR: Tirzepatida. Se muestran los parámetros anatómo fisiológicos y bioquímicos más destacables de cada uno de los ensayos. En cuanto al perfil lipídico y la proteína C reactiva se muestra la ratio (valores < 1 corresponden a disminución de ese parámetro y valores > 1 aumento del parámetro)