LA SEMAGLUTIDA ORAL REDUCE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL PACIENTE CON DM2

Autor: Marcos García Aguado (Cardiólogo clínico en el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid)

Fecha de publicación: 03/04/2025

Patología: CI y factores de riesgo CV / Categoría: Novedades

Tiempo de lectura: 2 minutos

CC BY NC ND

*Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen **enlaces** a la evidencia científica en la que se sustenta.*

"Se ha presentado finalmente el estudio SOUL, que muestra beneficios cardiovasculares con la semaglutida en su formulación oral"

La mayoría de los beneficios observados con semaglutida están relacionados con la forma inyectada subcutánea. La forma oral podría ser una buena alternativa para aquellos pacientes que no desean la inyección. Pero ¿son iguales la forma inyectada que la oral? Se hipotetiza que los beneficios son similares a los de la formula inyectada en base a su biodisponibilidad.

ESTUDIO SOUL

Los efectos de la semaglutida oral a nivel cardiovascular se estudiaron en el estudio de superioridad doble ciego **SOUL** que incluyó 9.650 pacientes con DM tipo 2 con una duración media de 14 años, la inmensa mayoría con **metformina** como tratamiento basal. El 28,9% eran mujeres, la media de edad fue de 66 años y el 90% de los pacientes tenían hipertensión arterial.

Los participantes se aleatorizaron a dos brazos: tratamiento oral con **semaglutida** 14 mg diarios vs placebo. Los pacientes inscritos debían tener DM tipo 2 *(Hbglicada ≥ 6,5%)* y ≥ 50 años, con enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal crónica: un 70%

tenían enfermedad coronaria, un 42% enfermedad renal crónica, un 21% enfermedad cerebrovascular y un 15,7% enfermedad ateroesclerótica sintomática periférica. Casi una cuarta parte presentaban insuficiencia cardiaca (de los cuales, prácticamente la mitad estaba a tratamiento con ***iSGLT2***).

El laboratorio farmacéutico encargado del desarrollo y comercialización de la **semaglutida**, **Novo Nordisk,** anunció los resultados del estudio **SOUL en un comunicado de prensa:** el tratamiento con **semaglutida** oral del paciente con DM tipo 2 insuficientemente controlado reduce la morbimortalidad CV.

El estudio finalmente ha sido presentado en la reunión anual de la **American College of Cardiology *(ACC)*** 2025 celebrada en **Chicago *(EE. UU.).***

El objetivo compuesto principal de eventos cardiovasculares duros *(muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal)* se redujo en un 14% respecto a placebo con un seguimiento medio de 47.5 meses, beneficio impulsado por la reducción del infarto de miocardio no fatal *(que alcanzó la significación estadística siendo la reducción relativa del 26% con **semaglutida** respecto a placebo).* Estos resultados se consideran significativos. En un análisis preespecificado los eventos primaros se redujeron de forma absoluta un 2% respecto a placebo y el NNT calculado ha sido de 50.

No hubo diferencias en mortalidad cardiovascular, pero si en hospitalizaciones por isquemia aguda o crónica de miembros inferiores *(RR 0.71, IC 95% 0.52-0.96*), riesgo de infarto no fatal y revascularización coronaria *(RR 0.75, IC 95% 0.62-0.90).*

En cuanto a los objetivos secundarios del estudio, que se analizaron en orden jerárquico, no ha habido diferencias significativas entre los dos brazos.

También se objetivó una reducción significativa del peso *(media de 4.22 kilos menos),* Hbglicada y niveles de proteína C reactiva.

EL fármaco fue seguro, presentando eventos adversos gastrointestinales de forma más significativa que en el grupo placebo *(15.5% vs 11.6%).*

CONCLUSIÓN

Los datos del estudio **SOUL** muestran una mejora de la salud cardiovascular en los pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular/renal establecida *(aunque solo el 13% de los pacientes incluidos tenía enfermedad renal crónica)* a expensas principalmente de la reducción de los infartos no fatales, sin efecto en la mortalidad cardiovascular ni eventos renales.

En base a este estudio, con un NNT de 50, se recomendaría el **arGLP1 semaglutida** en pacientes con DM 2 en el ámbito de la prevención secundaria o en aquellos con enfermedad renal establecida.

Llama la atención la ausencia de beneficio en criterios renales con semaglutida oral en este estudio, máxime cuando disponemos de otro ensayo, el **FLOW**, que en población con DM 2 y enfermedad renal crónica comparaba la **semaglutida** inyectada frente a placebo y

mostró una reducción significativamente de los eventos renales y la mortalidad cardiovascular con el fármaco. Ahora bien, en el estudio **FLOW** los pacientes presentaban enfermedad renal crónica establecida y el valor medio de filtrado renal fue de 47 ml/min/m2, mientras que en el estudio **SOUL** la media de filtrado fue de 74 ml/min/m2. Por tanto, los pacientes del estudio **SOUL** estaban significativamente más sanos desde el punto de vista renal que los del **FLOW**. Teniendo en cuenta lo dicho, se puede conjeturar que la **semaglutida** debería plantearse en los pacientes con DM2 que tienen enfermedad renal establecida también para el beneficio a nivel de eventos renales. Ahora bien, hay un aspecto del estudio **FLOW** que condiciona la afirmación previa, el bajo porcentaje de pacientes con **iSGLT2**. En el estudio **SOUL** el 25% de los pacientes estaban con **iSGLT2**, aumentado hasta el 50% al finalizar el estudio. Se ha presentado un estudio preespecificado del **SOUL** para evaluar si los beneficios de la **semaglutida** pueden variar cuando el paciente toma iSGLT2 y concluye que la **semaglutida** actúa de forma independiente al iSGLT2. Este mismo estudio refleja que el tratamiento concomitante de **iSGLT2 y arGLP1 semaglutida** es seguro, lo que, asociado a los beneficios independientes de la **semaglutida**, podría dar más fuerza a la recomendación de tratamiento combinado en el paciente con DM 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

¿Y el coste para el sistema sanitario de la extensión de uso de la **semaglutida**? Se necesitan estudios coste/beneficio.

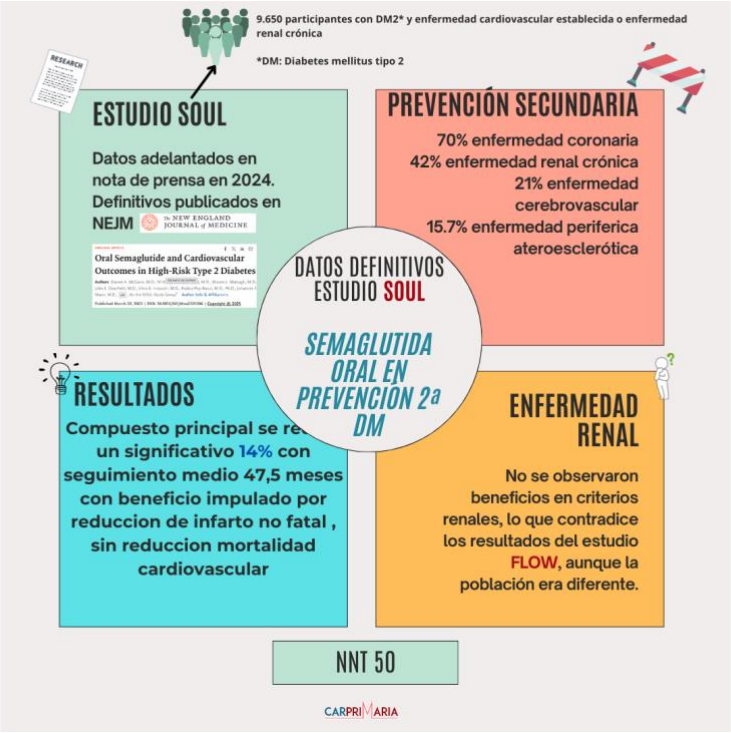

Ilustración 1. Resumen puntos de interés estudio SOUL. ACC 2025. CARPRIMARIA

REFERENCIAS

Darren K et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine. March 29, 2025.

Nikolaus Marx et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Persons With Type 2 Diabetes, According to SGLT2i Use: Prespecified Analyses of the SOUL Randomized Trial. Circulation. March 29, 2025.