

SEMAGLUTIDA. ¿EL MEJOR arGLP-1? ¿ORAL O INYECTABLE? ¿SOLO PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Autor: Marcos García Aguado

Fecha de publicación: 25/05/2022

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

Tiempo de lectura: 4 minutos



Entre los fármacos para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) nos encontramos con los inhibidores de SGLT2 (**ISGLT2**) y los análogos de GLP1 (**arGLP-1**), que han demostrado una reducción de eventos cardiovasculares (CV) y renales, y se posicionan en un lugar privilegiado para el manejo de los pacientes con DM2. La inmensa mayoría de documentos de posicionamiento y guías actuales [recomiendan](#) el uso de los **ISGLT2** y los **arGLP-1** en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. Esta recomendación tiene como objeto reducir los eventos cardio-renales futuros y (*con menor evidencia*) reducir la mortalidad total y la cardiovascular, desplazando a la metformina como fármaco de primera línea, priorizándolos, independientemente del uso previo de metformina y de los niveles de Hbglicosilada.

De hecho, los estudios cardiovasculares de los arGLP-1 demuestran una reducción de eventos CV y renales con los arGLP1, además de reducciones de la tensión arterial, mejora del perfil lipídico y reducción de peso en comparación con insulina, glitazonas y de los IDDP4, con un efecto neutro en insuficiencia cardiaca (IC).

Una vez que surgen fármacos con efectos beneficiosos, nos planteamos si es un efecto clase o no. Este debate lo encontramos con los ISGLT2 y con los arGLP-1.

En el caso de los arGLP-1, la evidencia científica nos aporta una disparidad en resultados.

Entre las moléculas mejor paradas, nos encontramos con la semaglutida y la liraglutida.

Los estudios más relevantes de la semaglutida son:

- **A nivel cardiovascular:**

- **SUSTAIN 6:** es un estudio con un tamaño muestral de 3297 pacientes con DM2, principalmente con enfermedad CV o renal establecida (*85% de los participantes, el 15% restante tenían al menos un factor de riesgo CV*), comparando placebo con semaglutida inyectable semanalmente (*dosis de 0.5 a 1 mg*), con una duración de 2 años. El endpoint combinado de muerte CV + infarto no fatal + accidente cerebrovascular (ACV) no fatal se redujo un 26% de RR, con reducción de los ACV del 39% y sin alcanzar la significación estadística en el caso del infarto y la mortalidad CV y por cualquier causa, aunque con tendencia favorable. Se trata de un estudio de no inferioridad, con datos de superioridad exploratorios al conseguir el objetivo primario de la no inferioridad. El tamaño muestral insuficiente (justificado al tratarse de un estudio diseñado para no inferioridad) y el tiempo de seguimiento no del todo prolongado, pueden haber jugado en su contra, según opinión del autor de este post, impidiendo conocer unos efectos de mayor magnitud. De hecho, el estudio con liraglutida (**LEADER**) mostró resultados más impactantes a nivel CV, pues contaba con un periodo de seguimiento mayor (*3.5 años*) y un mayor número de pacientes (*9340, casi triplicando al del SUSTAIN 6*), ahora bien, se diseñó como estudio de superioridad.
- **PIONEER 6:** es un estudio con un tamaño muestral de 3186 pacientes, con un seguimiento de 16 meses, diseñado para valorar la tolerabilidad CV de la semaglutida por vía de administración oral frente a placebo, con toma diaria, en pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo de eventos CV. Los resultados mostraron una reducción efectiva de la Hbglicosilada en comparación con placebo. Sus resultados CV respecto a placebo alcanzaron la significación estadística para no inferioridad, y en la prueba de superioridad mostraron una reducción de la morbimortalidad CV del 21%, sin alcanzar la significación estadística. Los resultados secundarios de muerte por causas cardiovasculares y mortalidad por todas las causas alcanzaron beneficios con el fármaco oral, con una reducción del 50% de morir por un evento cardiovascular frente a placebo (*HR 0,49; IC 95%: 0.27-0.92*) y para el fallecimiento por cualquier causa (*HR 0.51; IC 95%: 0.35-1.57*). Según el autor de este post, el pequeño tamaño muestra y la corta duración de seguimiento juegan en su contra, puesto que no permiten conocer adecuadamente magnitud de los efectos CV, probablemente minimizando el impacto del fármaco, más aún cuando el número de eventos CV fue bajo, aunque se justifica por el planteamiento del estudio con un diseño como ensayo preaprobación dirigido por episodios.

¿Podemos considerar que hay un comportamiento diferente del fármaco según se use la vía oral o la vía inyectable?

Existe plausibilidad biológica para considerar que los resultados de la semaglutida inyectable sean extrapolables a la semaglutida oral, puesto que se trata de la misma molécula y alcanza las mismas concentraciones semanales en sangre que la forma inyectable.

En la población combinada del estudio SUSTAIN 6 y PIONEER 6, la semaglutida redujo el riesgo de eventos CV mayores frente a placebo con un HR similar, lo que apoyaría una potencia similar de la semaglutida oral y la subcutánea.

No obstante, estas dudas deberán resolverse con los resultados de un estudio en marcha (**SOUL**) con semaglutida oral en pacientes con DM tipo 2 (con Hbglucosilada de 6.5% hasta 10%) con enfermedad CV o enfermedad renal establecida. El estudio aleatorizado espera incluir más de 9000 pacientes en tamaño muestral y un seguimiento de hasta 5 años, cuya fecha estimada de finalización será en el verano de 2024, solucionando así los déficits del estudio **PIONEER 6**. El estudio se centra en eventos cardiovasculares mayores con un combinado de muerte cardiovascular más infarto no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, pero con otros criterios secundarios de eventos CV y renales., incluyendo la insuficiencia cardiaca.

- **A nivel sobrepeso/obesidad:**

- Estudio post-Hoc del SUSTAIN 6 demuestra que las constatadas reducciones de peso y de Hbglucosilada de la semaglutida no están relacionadas con sus efectos gastrointestinales.
- La serie de estudios STEP posicionan a la semaglutida inyectable en dosis de 2.4 mg como un fármaco muy prometedor en la reducción significativa (**STEP 1**) y persistente del peso (**STEP 4**), añadido a medidas educadoras (**STEP 3**), tanto en pacientes con DM (**STEP 2**) como sin DM (**STEP 5**) con eficacia comprobada en el control de antojos, con mayor reducción de peso que la liraglutida sin más efectos secundarios (**STEP 8**).
- Sus efectos igualarían a los demostrados por la cirugía bariátrica y con poca gravedad de sus efectos secundarios.
- Se están valorando diseños de combinaciones de fármacos asociados a semaglutida para la reducción de peso, abriendo un tratamiento prometedor para la epidemia de la obesidad.
- El estudio **SELECT** deberá demostrar si el uso de semaglutida subcutánea semanal en pacientes sin DM con sobrepeso ($IMC > 27$) y enfermedad CV establecida, demuestra una reducción de eventos CV mayores (**MACE**) en comparación con placebo.
- La semaglutida oral también ha demostrado reducción del peso.

En conjunto, podemos **concluir**:

- La semaglutida ha demostrado reducir la morbimortalidad CV en la fórmula inyectable, con resultados vía orales prometedores. Podemos presuponer que la vía oral sea beneficiosa, teniendo en cuenta la plausibilidad biológica, estando a la espera de los resultados del estudio **SOUL**, que soluciona las deficiencias del estudio **PIONEER 6**, que han podido minimizar el impacto en salud CV de la molécula.
- La liraglutida ha demostrado también beneficios CV, pero la fórmula inyectable es diaria en vez de semanal (*semaglutida*) y no presenta formulación oral. Además, la reducción de peso ha sido más relevante con semaglutida.
- Los resultados CV con exenatida (**EXSCEL**) fueron neutros a nivel CV, aunque los pacientes del estudio tenían menos riesgo CV. Los resultados de la dulaglutida (**REWIND**) no han sido relevantes a nivel CV, pero el 68.5% de los pacientes no tenían enfermedad CV.
- La semaglutida se ha constituido como el arGLP-1 más prometedor en la pérdida de peso, con mejores resultados que la liraglutida, y comparables a los de la cirugía bariátrica en un porcentaje de pacientes buenos respondedores.
- La semaglutida ha demostrado ser bien tolerada y poder usarse con seguridad en pacientes con sobrepeso/obesidad sin DM. Por tanto, estaríamos ante otro fármaco inicialmente antidiabético, pero con beneficios en no DM, a la espera de conocer también su impacto en salud CV en pacientes no DM con IMC > 27. El otro fármaco que ya no es solo para DM es la dapagliflozina y la empagliflozina, indicados para la IC con fracción de eyección reducida y la Insuficiencia renal, y para toda la IC independientemente de la fracción de eyección, respectivamente



Ilustración 1. Semaglutida, efectos beneficiosos.

REFERENCIAS

[N Engl J Med. 2016. Nov 10;375\(19\):1834-1844](#)

[N Engl J Med. 2019. Aug 29;381\(9\):841-851](#)

[N Engl J Med. 2016;375\(4\):311-322](#)

[N Engl J Med. 2017;377\(13\):1228-1239.](#)

[Lancet. 2019;394\(10193\):121-130](#)

[Diabetes Obes Metab. 2020 Mar;22\(3\): 442-451](#)