

## SEAGLUTIDA y TIRZEPATIDA, ¿QUÉ NOS DEPARA EL FUTURO?

*Autora: Cristina Rodríguez Sánchez Leiva (Cardiología, Hospital Mateu Orfila, Menorca)*

*Fecha de publicación: 29/05/2023*

*Patología: CI y factores de riesgo CV / Categoría: Actualización*

*Tiempo de lectura: 5 minutos*



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

La [semaglutida](#) es un **análogo GLP-1** (*arGLP-1*) con un efecto en la reducción de peso, control de la glucemia y beneficios en salud cardiovascular (CV), de hecho, [los documentos de posicionamiento y guías más recientes](#) han recomendado los **arGLP-1**, al igual que los **iSGLT2**, como fármacos de primera línea para los personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular o para los pacientes con DM2 y alto riesgo CV. Además, el fármaco ha demostrado su eficacia en personas obesas, independientemente de la glucemia, lo que ha generado una gran demanda del fármaco y problemas importantes de [abastecimiento](#) de la forma inyectada para los pacientes con DM2 y obesidad. Recordemos que la [FDA](#) (*Administración de alimentos y medicamentos de EE.UU.*) aprobó la semaglutida inyectada para la obesidad, al igual que la [EMA](#) (*Agencia Europea del medicamento*).

El fármaco está disponible tanto en formulación oral como subcutánea.

Realizamos un resumen de lo más reciente y destacable sobre la semaglutida:

### RETINOPATÍA

- Se ha [publicado un metaanálisis](#) con 56.004 participantes de un total de 7 estudios principales, que mostraba un pequeño incremento del riesgo de empeoramiento de retinopatía al año de terapia en personas con DM2 con **semaglutida** inyectada.

Ahora bien, este efecto no superaba los beneficios CV del fármaco. Este riesgo se observó principalmente entre aquellos pacientes que ya tenían retinopatía de inicio, por lo que los autores del estudio recomiendan una valoración oftalmológica previo al inicio de terapia y posterior a su inicio. El estudio descartaba un efecto clase, ya que solo se objetivó en pacientes con **semaglutida**. Un subanálisis concluyó que la **semaglutida** oral no presentaba dicho efecto en la retina. Está en marcha, en fase de reclutamiento, el estudio **FOCUS** (*NCT03811561*), que pretende incluir un total de 1.500 participantes, valorando el efecto del fármaco sobre la retinopatía diabética a largo plazo, en pacientes con DM2, con resultados esperables para 2027-2028.

### DETERIORO COGNITIVO

- Se está estudiando el posible efecto beneficioso de la **semaglutida** en la enfermedad de Alzheimer (*se hipotetiza sobre un efecto beneficioso de los arGLP1 en pacientes con deterioro cognitivo, el cuál se considera que podría ser secundario a un defecto de la vía de señalización de la insulina. También se está investigando el papel de los arGLP1 en la enfermedad del Parkinson*). Los estudios **EVOKE** pretenden incluir 1.840 participantes con enfermedad de Alzheimer leve para valorar el efecto de la semaglutida oral vs placebo, cuyos resultados se esperan para 2026-2027.

### ESTEATOSIS HEPÁTICA

- Los datos de la evidencia científica apoyan el papel de los **arGLP1** en la enfermedad de hígado graso no alcohólica -NAFLD- (*relacionada con aumento del riesgo CV*). El estudio NCT05813249 pretende incluir unos 180 participantes y valorar la regresión de la NAFLD y de la fibrosis. Sus resultados se esperan para 2024-2025.

### A NIVEL CARDIACO

- Estamos a la espera de los resultados del estudio **SOUL** con **semaglutida** oral, con objetivos primarios cardiovasculares duros. El estudio, que ya finalizó su reclutamiento, compara la **semaglutida** oral vs placebo en pacientes de  $\geq 50$  años con DM2 y enfermedad CV establecida. Su objetivo principal es un combinado de eventos CV mayores; muerte CV, infarto de miocardio o cerebral no mortal.
- En marcha está el estudio **STEP HFpEF DM** (*NCT04916470*), que valora el efecto de la **semaglutida** vs placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y obesidad, con dos objetivos primarios, la reducción del peso y la mejora de calidad de vida mediante el cuestionario de calidad **KCCQ**.
- El estudio **SOCRATES-AF** (*NCT04885634*), con resultados esperables para 2024-2025, valora el papel del fármaco inyectado en dosis de 2.4 mg para reducir la carga y recurrencia de fibrilación auricular (FA) en pacientes con sobrepeso y FA.

### FUNCIÓN RENAL

- El estudio **PIONEER 5**, que pretendía valorar la eficacia y seguridad de la **semaglutida** oral en pacientes con DM2 e insuficiencia renal (*IR*) moderada, incluyendo un total de 304 pacientes con una tasa de filtrado de 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, demostró la superioridad de la **semaglutida** vs placebo en la reducción de la Hbglicosilada y en el peso, demostrando además que es seguro, y afianzándose como fármaco a usar en pacientes con *IR* moderada.
- [Actualmente se puede retrasar](#) el deterioro renal y prevenir la insuficiencia renal crónica gracias a tres fármacos: los **IECAs/ARAII**, los **iSGLT2** y la **finerenona**. Pero la **semaglutida** ha presentado en estudios post hoc beneficios a nivel renal, lo que debe demostrarse en estudios principales.

### ESTRATEGIAS PARA CONTROL DEL PESO

- El estudio **BARI-STEP** (*NTC05073835*) pretende valorar el efecto de la **semaglutida** inyectada en dosis de 2.4 mg semana en pacientes con cirugía bariátrica que no han tenido una pérdida significativa de peso, valorando si a las 68 semanas de tratamiento con el fármaco, se consigue una reducción mayor y significativa del peso.

### POBLACIÓN ADOLESCENTE

- Según [el subanálisis](#) del estudio **STEP TEENS** (*que demostró la eficacia y seguridad de la **semaglutida** en personas adolescentes mayores de 12 años con obesidad, y le valió la aprobación para su uso en este grupo poblacional por la **FDA***), el 45% de los pacientes obesos adolescentes reducían el peso lo suficiente para quedar por debajo del umbral clínico que define la obesidad (*usando el IMC*) frente al 12,1% de los adolescentes obesos del grupo placebo. Así se consolida esta terapia farmacológica para la reducción del peso en esta población

### OTROS

- Entre otros estudios, se está valorando el papel del fármaco para usarlo como terapia para la deshabituación alcohólica, o el papel de la genética en la respuesta a la semaglutida oral a corto plazo (*estudio **GAROS**, resultados previstos para 2024-2025*) o estudios a nivel de regeneración vascular o regresión de placa de ateroma.

Aunque la **semaglutida** es un fármaco que ha demostrado su eficacia en obesidad, independientemente de la presencia de DM, otro fármaco para el tratamiento de la DM2 que ha demostrado un futuro prometedor en el tratamiento de la obesidad es la **tirzepatida**, un agonista dual similar al péptido-1 (*GLP-1*) similar al glucagón y un agonista del polipéptido insulínico (*GIP*) dependiente de la glucosa, en formulación inyectada subcutánea. Respecto a este fármaco, recordamos los dos últimos datos relevantes conocidos en este 2023:

- El estudio [SURMOUNT-1](#) demostró en 2022 que la molécula era potente y eficaz para la reducción de peso en personas con sobrepeso/obesidad sin DM. Un nuevo

análisis concluye que se logró una pérdida de peso  $\geq 20\%$  en un 63% de los participantes, siendo las tres dosis probadas (5, 10 y 15 mg) capaces de reducir sustancialmente el peso y de forma sostenida frente a placebo en las 72 semanas de seguimiento, con una mejora en la distribución de la grasa corporal, con una reducción intensamente mayor de la masa grasa en comparación con la magra. Este año 2023, la compañía ha dado a conocer en [nota de prensa](#) un avance de los resultados del estudio **SURMOUNT-2**, que incluyó un total de 938 pacientes adultos con sobrepeso/obesidad y DM2. Han comunicado eficacia en sus objetivos principales relacionados con la pérdida de peso, en comparación con placebo, con una reducción del 13,4% y el 15.7% con dosis inyectadas subcutáneas semanales de 10 o 15 mg respectivamente, frente a una reducción del 3,3% de placebo. No obstante, estos resultados son algo menos espectaculares que los del **SURMOUNT-1**, lo que consolida la hipótesis que considera a este grupo de fármacos más eficaces en la reducción del peso en pacientes sin DM. También avanzan un buen perfil de seguridad, similar al del **SURMOUNT-1**, con los efectos gastrointestinales como los más relevantes y asociados al inicio de terapia y dosis más altas. Las interrupciones de terapia fueron mayores con la dosis de 15 mg (7,4%) que con la de 10 mg (3,8%, similar a placebo). La publicación de resultados se espera para junio de 2023 y los resultados del estudio **SURMOUNT-3** (*valora el papel del fármaco en pacientes con sobrepeso/obesidad sin DM tras un programa intensivo de cambio estilo de vida*) y **SURMOUNT-4** (*estudio en pacientes con sobrepeso/obesidad sin DM para valorar la eficacia del fármaco en el mantenimiento de la pérdida de peso*) se esperan para finales de 2023 o principios de 2024.

- Se está valorando el papel de este fármaco en población con obesidad en edad pediátrica, en pacientes con obesidad e insuficiencia renal, en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada...
- Fundamental el estudio **SURMOUNT-MMO** (NCT05556512), puesto que valora sus efectos a nivel de eventos cardiovasculares mayores, sus resultados se esperan para finales 2027 o 2028, y se pretende incluir unos 15.000 participantes, con un objetivo principal combinado de muerte por todas las causas, infarto de miocardio no mortal, infarto cerebral no mortal, revascularización coronaria e insuficiencia cardíaca, en población con sobrepeso/obesidad sin DM y enfermedad CV establecida o alto riesgo de enfermedad CV.

Además, están en marcha estudios para comprobar la eficacia de **tirzepatida** en pacientes con sobrepeso/obesidad y DM2 que estaban previamente a tratamiento con **dulaglutida**, (**SURPASS-SWITCH**), o con un **ar-GLP1** (**SURPASS-SWITCH-2**). Estos estudios pretenden valorar los cambios en el control de la HbA<sub>1c</sub>, dejando objetivos como el control del peso entre los secundarios.

Se espera la aprobación de **tirzepatida** para la obesidad, actualmente ya lo está para la DM2 (*por la FDA y EMA*). Si demuestra beneficios en eventos CV mayores, estaríamos

ante un fármaco muy importante para el tratamiento de la obesidad, entrando en pugna directa con la **semaglutida** (*pendiente de los resultados del estudio SOUL*).

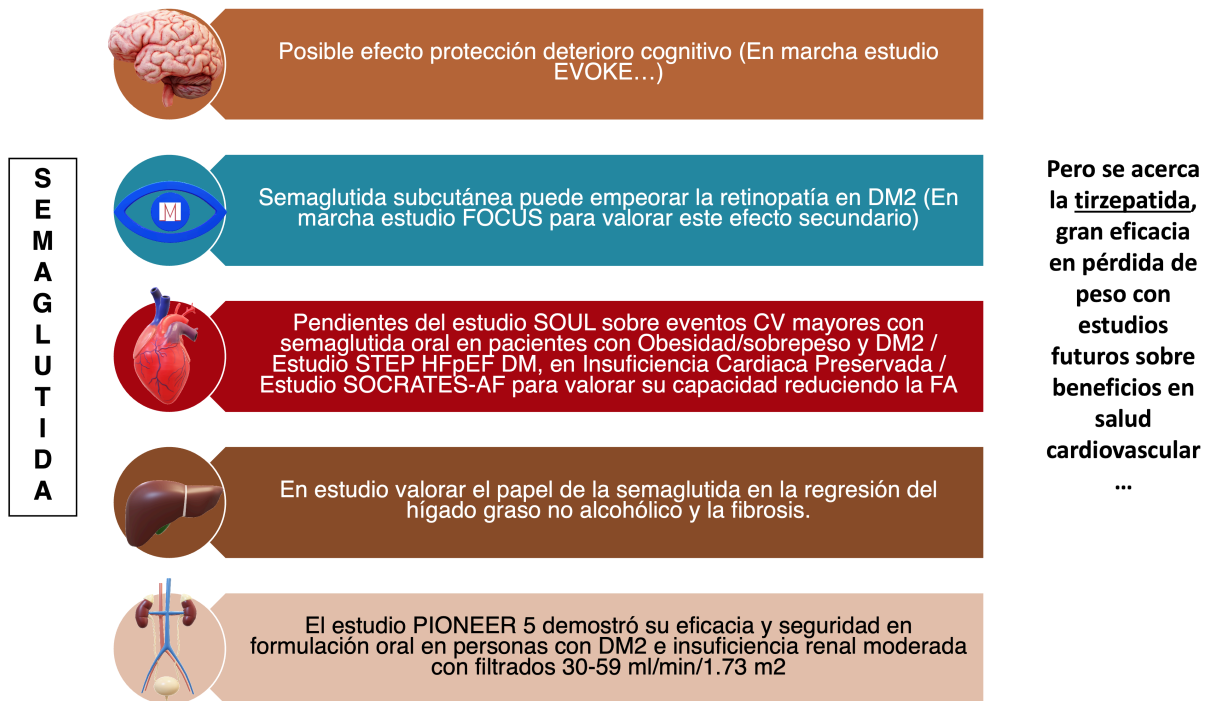


Ilustración 1. Semaglutida y tirzepatida. Resumen de algunas cosas que esperamos conocer de estos fármacos en un futuro próximo, fundamental para nuestra práctica clínica

## REFERENCIAS

[Nota de prensa](#)

[Diabetes Metab Syndr. 2023 Jan;17\(1\)](#)

[Obesity \(Silver Spring\). 2023 May 17](#)

[N Engl J Med. 2022](#)

**TEMAS RELACIONADOS (también puedes usar el buscador de nuestra web Carprimaria)**

[Semaglutida ¿El mejor arGLP-1?, ¿Oral o inyectable?](#)

[Tirzepatida demuestra eficacia en pérdida de peso en pacientes con IMC  \$\geq\$  27](#)

[Enfermedad del hígado graso como factor de riesgo CV. Recomendaciones. Documento AHA.](#)

[Fármacos promesa: Finerenona](#)