



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**La semaglutida como una “nueva era” en el
tratamiento de la obesidad, una revisión
sistemática.**

**“Semaglutide as a new era in obesity treatment, a
systematic review”.**

Alumno:

Robertha Nigely de Souza Barbosa

robertha.desouzabarbosa@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

João Francisco de Oliveira Neto

Joaofrancisco.deoliveiraneto@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

La semaglutida como una “nueva era” en el tratamiento de la obesidad, una revisión sistemática.

“Semaglutide as a new era in obesity treatment, a systematic review”.

Autores: De Souza Barbosa RN, De Oliveira Neto JF

Resumen

Introducción: la obesidad es una enfermedad crónica, con afección sistémica y de carácter multifactorial. La base del tratamiento es una alimentación sana y la realización de actividades físicas. Desafortunadamente, un grupo de pacientes obesos, requieren además tratamiento farmacológico. La semaglutida, agonista del GLP-1, se destaca como la “nueva era” en la farmacoterapia de la obesidad, por ser un fármaco fiable y muy efectivo, despertando así un gran interés científico. **Objetivos:** realizar una revisión sistemática para analizar la eficacia y la seguridad de la semaglutida, cuanto a la pérdida de peso. **Material y métodos:** se realizó una búsqueda minuciosa de ensayos clínicos aleatorios que hayan comparado la semaglutide a compuestos activos y/o placebo en el tratamiento de la obesidad en participantes adultos (18 años o más), de cualquier género, con o sin diabetes, en la base de datos de PubMed. **Resultados:** Se incluyeron 6 estudios que involucran 6.490 individuos. **Conclusiones:** los ensayos analizados resaltan el potencial de acción del uso de la semaglutida en pacientes obesos, generando la reducción del hambre, el aumento de la saciedad y la plenitud, y consecuentemente promoviendo una pérdida de peso duradera y significativa superior a todos los fármacos disponibles para la obesidad hasta el momento.

Palabras Clave: “Obesity”; “Weightloss”; “Drug Therapy”; “Glucagon-Like Peptide 1”; “Semaglutide”.

Abstract

Background: obesity is a chronic disease, with systemic affection and multifactorial character. The basis of treatment is a healthy diet and physical activity. Unfortunately, a group of obese patients also require pharmacological treatment. Semaglutide, a GLP-1 agonist, stands out as the “new era” in obesity pharmacotherapy, as it is a reliable and highly effective drug, thus arousing great scientific interest. **Objectives:** to carry out a systematic review to analyze the efficacy and safety of semaglutide, regarding weight loss. **Material and methods:** a thorough search was conducted for randomized clinical trials that have compared semaglutide to active compounds and/or placebo in the treatment of obesity in adult participants (18 years and older), of any gender, with or without diabetes, in the PubMed database. **Results:** six studies involving 6.490 individuals were included. **Conclusion:** the analyzed trials highlight the action potential of the use of semaglutide in obese patients, reducing hunger, increasing satiety and fullness, and consequently promoting significant and lasting weight loss superior to all available drugs. for obesity so far.

Keywords: “Obesity”; “Weight loss”; “Drug Therapy”; “Glucagon-Like Peptide 1”; “Semaglutide”.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, recidivante y progresiva de origen multifactorial, que incluye factores genéticos, metabólicos, conductuales, socioculturales y ambientales(1). Es una creciente crisis de salud global que impone una carga sustancial a los sistemas de salud(2) y su prevalencia ha aumentado drásticamente en los últimos años. El sobrepeso y la obesidad están asociados con una variedad de comorbilidades que incluyen, diabetes tipo 2, hipertensión, accidente cerebrovascular, algunos cánceres y enfermedades de las arterias coronarias(2-4).

Aproximadamente 1.900 millones de adultos tienen sobrepeso y 600 millones son obesos en todo el mundo(5). Casi tres millones de adultos mueren cada año como resultado de sobrepeso u obesidad. Se estima que el 44% de la carga de la diabetes se ha atribuido a estos problemas de peso, así como el 23% y el 7-41% de las cargas de la cardiopatía isquémica y cánceres específicos, respectivamente(6).

La clasificación de sobrepeso se define por "exceso de peso", mientras que la obesidad se describe por exceso de grasa o acumulación de adiposidad y ambos términos tienen parámetros distintos para su clasificación según lo definido por el índice de masa corporal (IMC; kg / m^2). Una persona que se considera con sobrepeso tiene un IMC entre 25 y 29,9 kg / m^2 , y la obesidad se clasifica como un valor de 30 kg / m^2 o mayor(7).

La primera línea de tratamiento para la obesidad es el cambio de estilo de vida en forma de dieta y ejercicio; sin embargo, la tasa de éxito de mantener una pérdida de peso inducida por el estilo de vida es < 10%(1,8). Mantener la pérdida de peso moderada es intrínsecamente difícil debido a las vías neuroendocrinas contrarreguladoras que promueven la recuperación de peso al influir en el hambre y la saciedad, que son un componente del apetito, y potencialmente al disminuir el gasto energético(1), al promover cambios en la sensibilidad a la insulina y en el número de adipocitos que favorecen el almacenamiento de grasa(9).

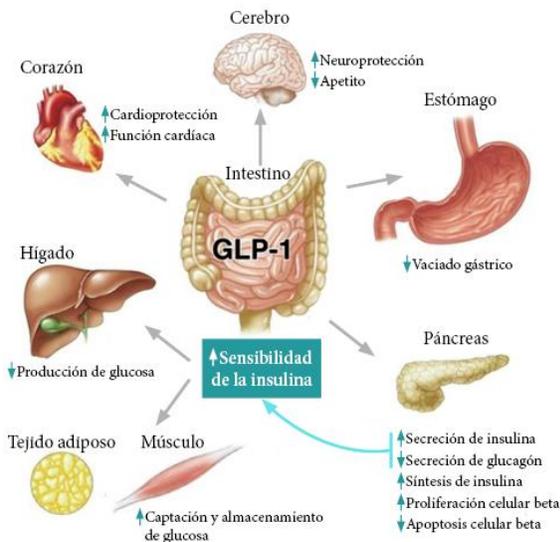
El hecho de que el cambio de estilo de vida por sí solo no produzca una pérdida de peso significativa en la mayoría de los pacientes debe impulsar la búsqueda de tratamientos complementarios que puedan mejorar la eficacia y la durabilidad(9). Para promover la pérdida de peso clínicamente significativa (> 5%), se recomienda la farmacoterapia como segunda línea de tratamiento y está indicada si el IMC es ≥ 30 o ≥ 27 cuando hay comorbilidades relacionadas con la obesidad(10).

La obesidad es un trastorno con una mayor necesidad insatisfecha de terapias seguras y significativamente efectivas(11). En los últimos años se han aprobado varios agentes terapéuticos nuevos y el desarrollo del nuevo grupo de fármacos agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR de GLP-1) para el tratamiento de diabetes tipo 2 ha abierto una nueva área para la terapia de la obesidad(12).

El GLP-1 es una hormona endógena producida principalmente por células L enteroendocrinas dentro del íleon, intestino delgado y colon en respuesta a la ingesta dietética. Los niveles plasmáticos de GLP-1 aumentan a los pocos minutos de comer. El GLP-1 estimula la secreción de insulina del páncreas B-células, disminuye la secreción de glucagón del páncreas A-células, disminuye la gluconeogénesis hepática y mejora la sensibilidad a la insulina(13). Con todo, tienen un riesgo bastante bajo de hipoglucemia(14). Los tejidos dentro del sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal también contienen receptores de GLP-1, y se sabe que el GLP-1 (13), mejora la saciedad, reduce el hambre y la ingesta energética(15).

El apetito se regula en parte a través de señales aferentes transmitidas desde el tracto gastrointestinal al sistema nervioso central (SNC)(16,17). Los péptidos intestinales como GLP-1, colecistoquinina (CCK), péptido tirosina tirosina (PYY), amilina y grelina envían señales a través de fibras nerviosas aferentes vagales que transmiten señales al hipotálamo o se transportan a través de la sangre-barrera cerebral para actuar directamente al hipotálamo desde la circulación o se producen en el hipotálamo. Todas estas señales son integradas y traducidas en sensaciones de apetito por el hipotálamo donde se ha demostrado que ciertas áreas juegan roles opuestos: los núcleos laterales muestran efectos orexigénicos (aumento del apetito) y los núcleos ventromediales muestran efectos anorexigénicos (reductores del apetito)(16). (Ver figura 1)

El GLP-1 endógeno tiene una semivida corta (aproximadamente 2 minutos) en el plasma, ya que se degrada rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y no es metabolizado por el hígado o el riñón, por lo tanto, tiene un potencial terapéutico limitado. Sin embargo, los AR de GLP-1 se han desarrollado con vidas medias más largas, lo que los hace más resistentes contra la degradación de DPP-4, haciéndolos más adecuados como agentes terapéuticos. Como consecuencia de la amplia distribución de los receptores de GLP-1 en los tejidos corporales, los AR de GLP-1 tienen una variedad de efectos terapéuticamente deseables(18), al alcanzar una concentración circulante entre dos y diez veces mayor en comparación con el GLP-1 endógeno, por lo que es más probable que se produzca una acción directa en el cerebro(16).



<https://www.redgdp.org/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetes-tipo-2/efecto-incretina-fisiologia-efectos-de-los-arglp-1-20180903> (Figura-1)

Los AR de GLP-1, incluidos la liraglutida y la semaglutida, se desarrollaron inicialmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero se descubrió que eran eficaces no solo para reducir los niveles de glucosa en sangre sino también el peso corporal(19). A niveles fisiológicos, los agonistas del GLP-1 se asocian con un efecto inhibitor sobre el vaciado gástrico y con la disminución del peso corporal, como resultado de la reducción del apetito y la disminución de la ingesta energética(20).

En consecuencia, se desarrolló la administración subcutánea una vez al día de liraglutida 3,0 mg (administración escalonada 0,6 mg en la 1 semana, 1.2, 1.8, 2.4 y finalmente la manutención con 3mg/día) para el tratamiento de la obesidad y la administración subcutánea una vez a la semana de 2,4 mg de semaglutida(19). También, se demostró que los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón inyectable (GLP-1) reducen la incidencia de eventos cardiovasculares(21).

Así, la semaglutida, como la liraglutida, pueden promover una pérdida de peso significativa relacionada con la dosis en combinación con intervenciones dietéticas y ejercicio(22). Sin embargo, la semaglutida gana fuerza y despierta el interés científico, por generar una mayor tasa de pérdida de peso corporal, con significativa reducción de factores de riesgos relacionados a la obesidad, además de presentar una forma más cómoda de administración (1 vez a la semana) frente a los demás agonistas del GLP-1.

Es importante destacar que las sociedades científicas tanto de Europa como de América del Norte reconocen que la obesidad es un proceso de enfermedad frecuente, grave, complejo, recurrente y crónico que representa un importante problema de salud pública. Además, el

término obesidad está plagado de estigma y negatividad con respecto al carácter personal de los pacientes con la enfermedad. Se necesita una estrategia integral y proactiva para hacer frente a los desafíos que plantea la epidemia de obesidad de manera sostenible(23).

En este marco, y considerando el avance en el conocimiento del tratamiento farmacológico para la obesidad, estudiar las más efectivas y seguras formas de tratarla, resulta conveniente para fundamentar propuestas de cambios en áreas de diagnóstico temprano, prevención y tratamiento, como complemento de la terapia conductual intensiva asociada a una dieta baja en calorías.

Esta revisión sistemática tiene como objetivo principal analizar la eficacia y seguridad de la semaglutida, cuanto a la pérdida de peso corporal más duradera y clínicamente significativa, en el tratamiento de paciente obesos con y sin diabetes mellitus tipo 2, frente a otros compuestos activos y/o placebo. Para tal, se realizó un estudio comparativo entre los diferentes ensayos clínicos aleatorios que ya postulan resultados sobre el uso de la semaglutida en el tratamiento de la obesidad, a través del análisis de las diferentes variables asociadas a la pérdida de peso corporal y a la reducción de las comorbilidades.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática basada en ensayos clínicos aleatorios (ECA) publicados, con metodología cualitativa. Los métodos de análisis y criterios de inclusión se especificaron de antemano y se documentaron en un protocolo disponible en el apéndice.

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda minuciosa de mayo/2021 a diciembre/2021 en las bases de datos de PubMed, utilizando las siguientes expresiones basadas en términos MESH: "Drug Therapy"; "Obesity"; "Glucagon-like peptide-1"; "Semaglutide" y "Weight loss", resultando en 6 Ensayos Clínicos Aleatorios (ECA), los cuales fueron detalladamente analizados. (Ver Tabla 1)

Autores	PMID	Fecha Publicación	N Pcts
O'Neil et al.	30122305	08/2018	957
Wadden et al.	33625476	04/2021	611
Rubino et al.	33755728	04/2021	902
Blundell et al.	28266779	09/2017	30
Friedrichsen et al.	33269530	03/2021	72
Ahrén et al.	29766634	09/2018	3918

Tabla 1 – ECA incluidos en esta Revisión Sistemática

Criterios de Elegibilidad

La evaluación de elegibilidad fue realizada de forma independiente, de manera estandarizada no cegada por 2 revisores. Se incluyeron estudios experimentales, del tipo ECA, que tenían como población de estudio pacientes obesos con o sin diabetes, los cuales fueron separados en dos grupos: uno que hizo uso de la semaglutida y otro que utilizó otros principios activos y/o placebo, evaluando así la eficacia y seguridad de tal fármaco en el tratamiento de la obesidad.

La tabla 2 muestra los Criterios de Inclusión.

Criterios de Inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Ensayos clínicos aleatorios que hayan comparado la semaglutide a compuestos activos y/o placebo en el tratamiento de la obesidad en participantes adultos (18 años o más), de cualquier género y raza, con o sin diabetes.
<ul style="list-style-type: none">• Estudios que postulen hipótesis referentes a la pregunta PICO (protocolo en el apéndice)
<ul style="list-style-type: none">• Estudios que analizan el efecto de la semaglutida sobre la ingesta, apetito, control de la alimentación y vaciado gástrico en adultos con obesidad.

Tabla 2 – Criterios de Inclusión

Para evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se analizaron los títulos, los resúmenes y parte de la selección de discusión de los artículos que resultaron de haber aplicado la estrategia de búsqueda ya descrita.

Criterios de Exclusión

La tabla 3 muestra los criterios de exclusión.

Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Ensayos clínicos no aleatorios.
<ul style="list-style-type: none">• Estudios no realizados en la especie humana.
<ul style="list-style-type: none">• Estudios realizados en menores de 18 años.

Tabla 3 – criterios de Exclusión

Datos Recolectados

El principal dato extraído de cada estudio fue el porcentual de pérdida de peso corporal del grupo que utilizó la semaglutida en comparación a otros principios activos y/o placebo, según esquema de dosis, administración y duración del tratamiento. Además, se extrajeron otros datos relevantes incluidos factores de riesgo relacionados a la obesidad y efectos adversos al tratamiento. Todos los datos fueron extraídos de forma manual e incorporados a una tabla con múltiples columnas y filas para simplificar la visualización y el análisis de las diferencias y similitudes entre los grupos evaluados, facilitando así su interpretación.

Sesgos

Como la semaglutida es un fármaco aprobado inicialmente para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes diabéticos tipo 2 y solamente en julio de 2021 fue aprobada para el tratamiento de la obesidad, pela FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de los EUA)(24), este estudio podría presentar como limitación una cantidad reducida de ensayos clínicos aleatorios, realizados en seres humanos con la exclusiva finalidad de la pérdida de peso. De modo que se incluirán en el análisis todos los estudios disponibles hasta la última fecha de búsqueda exhaustiva en las bases de datos de PubMed (diciembre de 2021).

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda realizada permitió identificar 158 artículos relevantes (al 20/12/2021), publicados entre marzo de 2021 y diciembre de 2021. Fueron descartados los que cumplían con los criterios de exclusión y no cumplían con los de inclusión, además de los duplicados, resultando en 6 artículos incorporados a la presente revisión sistemática. (Ver diagrama de flujo en figura 2).



Figura 2– Diagrama de flujo de la revisión sistemática

El artículo de O'Neil relata un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego, con placebo y con control activo, multicéntrico, de grupos paralelos, de rango de dosis, que se realizó en ocho países con 71 centros clínicos. Los participantes elegibles eran adultos (≥ 18 años) sin diabetes y con un índice de masa corporal (IMC) de $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ o más. Entre el 1 de octubre de 2015 y el 11 de febrero de 2016, se asignaron al azar 957 personas (102 a 103 participantes por grupo de tratamiento activo y 136 en el grupo de placebo combinado), cada grupo de tratamiento activo (es decir, semaglutida [0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg o 0,4 mg; iniciado en 0,05 mg por día y escalonado gradualmente cada 4 semanas] o liraglutida [3 · 0 mg; iniciado a 0 · 6 mg por día y escalonado por 0 · 6 mg por

semana] o grupo de placebo correspondiente (igual volumen de inyección y programa de escalonamiento a activo grupo de tratamiento) utilizando un tamaño de bloque de 56. Todas las dosis de tratamiento se administraron una vez al día mediante inyecciones subcutáneas(22). (Ver tabla 4)

El estudio consistió en 52 semanas de tratamiento y un seguimiento posterior de 7 semanas. Se evaluó el tratamiento farmacológico asociado al asesoramiento nutricional y de actividad física cada 4 semanas. Después de las 52 semanas de tratamiento, se logró una pérdida de peso (dosis dependiente) estimada del 10% o más en el 10% de los participantes que recibieron placebo en comparación con el 37 - 65% que recibieron 0,1 mg o más de semaglutida. Además, se puede observar en la tabla 4 mejoras consistentes en la hemoglobina glucosilada, circunferencia de la cintura, índice de masa corporal y en los factores de riesgo cardiovasculares (presión arterial, lípidos y PCR) que alcanzaron significación en algunos grupos, sin una asociación clara con la dosis para semaglutida versus placebo.

Tabla 4 - Autor: Patrick M O'Neil – PMID: 30122305

	S 0,05 mg N=10 3	S 0,1 mg N=1 02	S 0,2 mg N=1 03	S 0,3 mg N=1 03	S 0,4 mg N=1 02	L 3m g N= 10 3	Place bo N=13 6
P (Kg)	- 6,0%	- 8,6 %	- 11,6 %	- 11,2 %	- 13,8 %	- 7,8 %	- 2,3%
IMC	-2,37	- 3,36	- 4,38	- 4,40	- 5,40	- 3,0 3	-0,88
CC (cm)	-6,11	- 8,75	- 11,0 2	- 10,9 1	- 12,3 1	- 8,3 5	-3,47
HbA 1c	-0,13	- 0,21	- 0,28	- 0,23	-0, 29	-0, 21	-0,01
PA (S)	-4,46	- 5,76	- 6,26	- 6,41	- 5,81	- 5,4 5	-1,58
HDL	0,99	1,02	1,02	1,02	1,00	1,0 0	1,00
LDL	0,97	0,93	0,93	0,92	0,93	0,9 5	0,97
TGC	0,89	0,88	0,81	0,85	0,80	0,9 0	0,95
PCR	0,71	0,65	0,57	0,66	0,54	0,7 2	0,82

S (semaglutida), P (peso en kg), IMC (índice de masa corporal), CC (circunferencia de la cintura), HbA1c (hemoglobina A glucosilada), PA(S) (presión arterial sistólica), Lípidos: relación entre la semana 52 y el valor inicial - HDL (lipoproteína de alta densidad) - LDL (lipoproteína de baja densidad) - TGC (triglicéridos); PCR (proteína C reactiva) -reduccion de linea de base.

El programa STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesidad) realizado en varias fases a nivel mundial, está diseñado para dilucidar aspectos clave del tratamiento médico de la obesidad en diversas razas y etnias, incluido si semaglutida a la dosificación de 2,4 mg una vez a la semana es eficaz y fiable (ensayos STEP 1-5) para pacientes con y sin diabetes, como complemento de la terapia conductual intensiva más una dieta baja en calorías y con una administración a más largo plazo para el mantenimiento de la pérdida de peso(1).

Los ensayos clínicos STEP 3 y 4 son estudios de fase 3a aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 68 semanas realizado respectivamente en 41 sitios en los EE. UU y en 73 sitios en 10 países distintos. Ambos entre 2018 hasta 2020 en adultos sin diabetes, con índice de masa corporal de al menos 30 (o ≥ 27 con ≥ 1 comorbilidad relacionada con el peso). En el estudio STEP 3, los participantes fueron asignados al azar (2: 1), desde el principio, a semaglutida 2,4 mg/semana o placebo (con aumento de dosis escalonada), asociado a una dieta baja en calorías durante las primeras 8 semanas y terapia conductual intensiva (es decir, 30 visitas de asesoramiento) durante 68 semanas(25); ya en el estudio STEP 4 se realizó un periodo de preinclusión de 20 semanas con semaglutida subcutánea titulada a 2,4 mg por semana (16 semanas de aumento de la dosis; 4 semanas de dosis de mantenimiento), luego los participantes fueron aleatorizados (2: 1) a 48 semanas de semaglutida subcutánea continuada o cambiaron a placebo, más intervención en el estilo de vida en ambos grupos(26).

Los cambios primarios y secundarios en ambos estudios están demostrado en la tabla 5, donde se observa, semejante al estudio de O'Neil, significativa reducción en las mismas variables estudiadas en los 3 estudios.

Tabla 5

STEP 3 – Autor: Thomas A. Wadden – PMID: 33625476
STEP 4 – Autor: Domenica Rubino – PMID: 33755728

	STEP 3 S x Placebo Semana 0-68 N = 407 x 204	STEP 4 S x Placebo Semana 20-68 N = 535 x 268
Peso (Kg)	-16% x -5,7%	-7,9 x 6,9
IMC	-6,0 x -2,2	-7,1 x 6,1
CC (cm)	-14,6 x -6,3	-6,4 x 3,3
HbA1c	-0,51 x -0,27	-0,1 x 0,1
PA (S)	-5,6 x -1,6	0,5 x 4,4
HDL	6,5 x 5,0	18,0 x 18,0
LDL	-4,7 x 2,6	1,0 x 8,0
TGC	-22,5 x -6,5	-6,0 x 15,0
PCR	-59,6 x -22,9	X

S (Semaglutida), IMC (índice de masa corporal), CC (circunferencia de la cintura), HbA1c (hemoglobina A glucosilada), PA(S) (presión arterial sistólica), cambio médo estimado desde el inicio hasta la semana 68: HDL (lipoproteína de alta densidad) - LDL (lipoproteína de baja densidad) - TGC

(triglicéridos); PCR (proteína C reactiva) –cambio en la semana 68.

Ambos estudios STEP presentaron una pérdida de peso sostenida del 5% al 15% para personas obesas con el uso de la semaglutida x placebo, se asociando linealmente con mejorías en varias enfermedades y factores de riesgo cardiometabólicos relacionados con la obesidad; así como el funcionamiento físico y mental de los participantes de cada estudio.

En los 3 estudios (O'Neil, Wadden, Rubino) analizados, los eventos gastrointestinales, principalmente náuseas, fueron los eventos adversos más comunes observados con el tratamiento activo con semaglutida o liraglutida, ambas dosis dependientes. En general, la mayoría de los eventos adversos informados fueron de intensidad leve o moderada similares a los estudios previos de semaglutida y liraglutida en diabetes tipo 2 u obesidad, o ambas. Solamente un pequeño porcentual de los pacientes involucrados no finalizó el tratamiento por presencia de efectos adversos.

En 2017, Blundell, publicó un ensayo cruzado aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y de dos períodos investigó los efectos de 12 semanas de tratamiento con semaglutida subcutánea una vez a la semana, con dosis escalada a 1,0 mg, en 30 sujetos con obesidad(15). En ese estudio se observó que luego de un desayuno estandarizado, la semaglutida, en comparación con el placebo, condujo a una reducción del 24% en la ingesta energética total en todos los ad libitum comidas a lo largo del día. Las puntuaciones generales de supresión del apetito en ayunas mejoraron, mientras que las puntuaciones de náuseas fueron similares (semaglutida x placebo). La semaglutida se asoció con menos hambre y antojos de alimentos, un mejor control de la alimentación, una menor preferencia por alimentos ricos en grasas y una reducción del peso corporal medio con respecto al valor inicial de 5,0 kg, predominantemente de la masa grasa corporal.

Friedrichsen, en 2021, publicó un estudio semejante a Blundell, lo cual investiga los efectos de la semaglutida subcutánea una vez a la semana 2,4 mg x placebo sobre el vaciamiento gástrico, el apetito y la ingesta energética en adultos con obesidad, por un periodo de 20 semanas en 72 participantes. El vaciamiento gástrico se evaluó mediante la absorción de paracetamol después de un desayuno estandarizado(2). El área bajo la concentración-curva de tiempo (AUC) para paracetamol 0 a 5 horas después de una comida estandarizada (AUC 0-5h) se incrementó en un 8% con 2,4 mg de semaglutida versus placebo en la semana 20 (no significativo cuando se corrige para el peso corporal de la semana 20). La ingesta de energía ad libitum fue 35% menor con semaglutida versus placebo, además de reducir el hambre y el consumo prospectivo de alimentos, y aumentar la plenitud y la saciedad. El peso corporal se redujo en un 9,9% (10,4kg) con semaglutida y 0,4%(0,4kg) con placebo, en ausencia de una dieta

estructurada y una intervención de ejercicio, de modo que se puede lograr una mayor pérdida de peso con un tratamiento a más largo plazo.

En el programa de ensayos clínicos, SOSTENER, que consta de siete ensayos clínicos globales que incluyen a más de 8000 adultos con diabetes tipo 2, se evaluó el efecto del índice de masa corporal (IMC) inicial y la aparición de náuseas y / o vómitos sobre la pérdida de peso inducida por semaglutida, una vez a la semana para el tratamiento de la diabetes tipo 2(27).

Los estudios SOSTENER 1,4,5 se realizó por 30 semanas, ya los 2 y 3 por 56 semanas; los 5 ECA de fase 3a, fueron ejecutados en 33 países, involucrando a 3918 participantes adultos con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada, los cuales fueron asignados al azar a semaglutida subcutánea 0,5 mg (excluyendo SOSTENER 3), 1,0 mg (todos los ensayos) o comparador (placebo, sitagliptina, exenatida de liberación prolongada o insulina glargina). Se observaron diferencias de pérdida de peso clínicamente relevantes en todos los subgrupos de IMC, con una tendencia hacia una pérdida de peso absoluta más alta con un IMC basal más alto. El peso corporal disminuyó de 2,5 a 5,7 kg y de 2,0 a 7,9 kg con semaglutida 0,5 y 1,0 mg, respectivamente, frente a una ganancia de 1,5 kg a una pérdida de 3,7 kg con los comparadores. Los datos de SUSTAIN 6 y 7 no estaban disponibles en el momento de este análisis y, por lo tanto, no se han incluido.

En general, del 15,2% al 24,0% y entre el 21,5% y el 27,2% de los sujetos experimentaron náuseas o vómitos con semaglutida 0,5 y 1,0 mg, respectivamente, frente al 6,0% al 14,1% con los comparadores. Sólo 0,07 a 0,5 kg de la diferencia de tratamiento entre semaglutida y comparadores estuvo mediada por náuseas o vómitos (efectos indirectos).

DISCUSIÓN

Se puede observar que las reducciones de peso con las dosis más altas de semaglutida, además de ser clínicamente significativas, parecieron continuar durante todo el periodo de tratamiento, en todos los estudios, principalmente cuando utilizada como complemento a la terapia conductual intensiva y la dieta inicial baja en calorías, entretanto aún se necesitan más investigaciones para evaluar la durabilidad de estos hallazgos. Tales hallazgo contrasta con estudios anteriores de medicamentos contra la obesidad, incluida la liraglutida, lorcaserin, y naltrexona-bupropión, en el que la respuesta al tratamiento se estabilizó en un momento anterior(22).

Dada la modesta eficacia de las farmacoterapias aprobadas actualmente, la semaglutida puede ofrecer el potencial de cerrar la brecha entre las opciones

conductuales y farmacológicas y la cirugía bariátrica, que actualmente se considera la intervención más eficaz y confiable disponible para el control del peso(26). Por ejemplo, el 40% de los participantes del estudio STEP 4 que tomaron semaglutida durante 68 semanas perdieron el 20% o más de su peso corporal inicial, acercándose al nivel de pérdida de peso observado con la gastrectomía en manga.

Tanto el ECA de Blundell, como el de Friedrichsen indican que la pérdida de peso inducida por semaglutida subcutánea 2,4 mg suprimió el apetito posprandial, incluida una reducción del hambre y el consumo prospectivo de alimentos, y un aumento de la saciedad y la plenitud. Otros mecanismos incluyen mejoras en el control de la alimentación, menos antojos de alimentos y una menor preferencia relativa por alimentos grasos y ricos en energía. Además, la pérdida de peso inducida por semaglutida se asoció con pérdidas proporcionalmente mayores de grasa corporal que de la masa corporal magra.

Sin embargo, el ECA de Friedrichsen, cuestiona que si bien se ha propuesto que el vaciamiento gástrico retardado podría contribuir hipotéticamente a reducir la ingesta de energía y la pérdida de peso con los GLP-1RA, la falta de efectos notables de los GLP-1RA de acción prolongada sobre el vaciamiento gástrico hace que este sea un mecanismo poco probable para tales agentes. De modo que, no se identificó un papel del vaciamiento gástrico en la pérdida de peso con semaglutida 2,4 mg, según la prueba de absorción de paracetamol(2). Todavía es importante mencionar que el estudio realizado fue en un grupo reducido de pacientes (72 personas) y por un corto periodo de tiempo (30semanas), pudiendo representar un sesgo a tal estudio.

En los ensayos SUSTAIN 1 a 5, una vez a la semana de semaglutida 0.5 y 1.0 mg demostraron consistentemente una mayor pérdida de peso, independientemente del IMC basal, en comparación con todos los comparadores. Sólo un pequeño componente (0,07 a 0,5 kg) de la diferencia total del tratamiento en la pérdida de peso se explica por las náuseas o los vómitos.

En conclusión, todos los estudios presentados en esta revisión sistemática corroboran el objetivo primario: “la reducción significativa y duradera del peso corporal en el tratamiento de la obesidad”, como también los bajos índices de efectos adversos, comprobando así su seguridad. No obstante, se hace necesario resaltar el importante papel de la semaglutida en el control de los factores de riesgos cardiovasculares; mejorando además de la salud física, la salud mental y consecuentemente promoviendo una mejor calidad de vida para los pacientes obesos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obes Silver Spring Md.* junio de 2020;28(6):1050-61.
2. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2021;23(3):754-62.
3. Chilton M, Dunkley A, Carter P, Davies MJ, Khunti K, Gray LJ. The effect of antiobesity drugs on waist circumference: a mixed treatment comparison. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2014;16(3):237-47.
4. Zhang F, Tong Y, Su N, Li Y, Tang L, Huang L, et al. Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes.* mayo de 2015;7(3):329-39.
5. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 14 de junio de 2016;315(22):2424-34.
6. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 10 de enero de 2012;344:d7771.
7. Khalil H, Ellwood L, Lord H, Fernandez R. Pharmacological Treatment for Obesity in Adults: An Umbrella Review. *Ann Pharmacother.* julio de 2020;54(7):691-705.
8. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 1 de enero de 2014;311(1):74-86.
9. Bessesen DH, Van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo de 2018;6(3):237-48.

10. Christensen RM, Juhl CR, Torekov SS. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Drug Saf.* agosto de 2019;42(8):957-71.
11. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab.* abril de 2021;46:101090.
12. Lin C-H, Shao L, Zhang Y-M, Tu Y-J, Zhang Y, Tomlinson B, et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother.* febrero de 2020;21(3):275-85.
13. Isaacs D, Prasad-Reddy L, Srivastava SB. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 de octubre de 2016;73(19):1493-507.
14. Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res.* 2015;2015:157201.
15. 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 Obes Metab.* septiembre de 2017;19(9):1242-51.
16. Burcelin R, Gourdy P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity: GLP-1 receptor agonists in overweight and obesity. *Obes Rev.* enero de 2017;18(1):86-98.
17. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:672658.
18. Fitch A, Ingersoll AB. Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity: a narrative review and practical considerations for primary care providers. *Postgrad Med.* abril de 2021;133(3):310-9.
19. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther.* junio de 2021;38(6):2821-39.
20. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2018;20(3):610-9.
21. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* junio de 2019;20(6):805-15.
22. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 25 de agosto de 2018;392(10148):637-49.
23. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts.* 2019;12(2):131-6.
24. Commissioner O of the. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA. FDA; 2021 [citado 29 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/home>
25. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, 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.* 13 de abril de 2021;325(14):1403-13.
26. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, 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.* 13 de abril de 2021;325(14):1414-25.
27. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab.* septiembre de 2018;20(9):2210-9.