

SEMAGLUTIDA (▼ OZEMPIC®, NOVO NORDISK) EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

La semaglutida es un fármaco antidiabético que actúa mimetizando las acciones fisiológicas del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), hormona de la familia de las incretinas con que presenta alto grado de homología estructural. Tras actuar sobre sus receptores, induce un incremento de la secreción de insulina (dependiente de la glucemia) y suprime la de glucagón, aportando un marcado efecto hipoglucemiantre; adicionalmente, el fármaco enlentece el vaciamiento gástrico y, con ello, la velocidad de aumento de la glucemia posprandial. El medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio, bien en monoterapia (en pacientes en los cuales la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones) o bien añadido a otros medicamentos antihiperglucemiantes.

Su eficacia clínica ha sido adecuadamente contrastada para la indicación aprobada en numerosos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, multicéntricos, abiertos o doblemente ciegos, y controlados por placebo o por comparador activo, que incluyeron un total de 7.215 pacientes. La eficacia del fármaco (a las dosis de mantenimiento de 0,5 o 1 mg/una vez a la semana) ha sido evaluada con DM2 tanto en monoterapia como en tratamiento adicional a otros antidiabéticos. El nuevo fármaco ha demostrado una eficacia hipoglucemiantre clínicamente relevante e independiente de edad, sexo, raza, duración de la diabetes, índice de masa corporal o peso al inicio del ensayo, confirmando su superioridad en términos de reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) frente a placebo y frente a todos los comparadores activos empleados: sitagliptina, exenatida, dulaglutida e insulina glargina. El porcentaje de pacientes que redujeron su tasa de hemoglobina glucosilada por debajo del 7,0% fue del 57-79% con semaglutida frente a 11-25% con placebo, 36% con sitagliptina, 40% con exenatida de liberación prolongada, 38% con insulina y 52-67% con dulaglutida; en el análisis frente a dulaglutida, las dosis comparativas de semaglutida fueron superiores en eficacia a las de dulaglutida. Además, el nuevo fármaco ejerce un efecto beneficioso sobre los niveles de glucemia en ayunas y, especialmente, sobre el peso corporal, con reducciones de 3,5 a 6,5 kg tras un año de tratamiento (clínicamente superior a los comparadores activos).

El perfil toxicológico de semaglutida parece adecuadamente definido (casi 5.000 pacientes han sido tratados con al menos una dosis) y equiparable al de otros agentes agonistas del receptor de GLP-1. Su seguridad clínica es aceptable y manejable, pues los efectos adversos, aunque frecuente –destacan las reacciones adversas gastrointestinales, como náuseas (>17%), diarrea (>12%) y vómitos (>6%)–, suelen ser leves-moderados y transitorios. No comporta riesgo de hipoglucemia grave, pero éste puede incrementarse en combinación con sulfonilureas y/o insulina, por lo cual requiere un seguimiento estrecho. También se debe prestar especial atención al posible riesgo de complicación de la retinopatía diabética por semaglutida.

Si bien no aporta ninguna innovación desde el plano mecanístico ni a nivel de régimen posológico y adherencia terapéutica respecto a otros agonistas de rGLP-1 (como dulaglutida o albiglutida), su eficacia clínica parece ser superior a la del resto de fármacos del grupo, con un beneficio remarcable sobre el peso corporal que puede aportar ventajas adicionales en el tratamiento de la DM2. A falta de conocer las consideraciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS, y sin considerar criterios económicos, es previsible que semaglutida se sitúe como fármaco de primera elección en su grupo terapéutico para el tratamiento en monoterapia de pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio y que no puedan recibir metformina, o como fármaco adicional a otros medicamentos, especialmente si los pacientes tienen problemas de control de peso.

- Fernández Moriano C. Semaglutida (Ozempic®) en diabetes mellitus tipo 2. Panorama Actual Med. 2019; 43(424): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La **diabetes mellitus** (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la persistencia de hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre), y aparece como consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La **hiperglucemia crónica** se asocia con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente en ojos, riñón, nervios, piel, vasos sanguíneos y corazón.

El valor normal de la glucemia o *normoglucemia* tras un ayuno de 8 h es de 70 a 110 mg/dl, por lo que los valores que se encuentran entre 110 y 125 mg/dl se consideran como **estados prediabéticos** (alteración de la glucosa en ayunas o glucosa basal alterada), al igual que valores entre 140-200 mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa (es decir, alteración de la tolerancia a la glucosa o *intolerancia a la glucosa*). En estos estados prediabéticos, las *tasas de hemoglobina glucosilada A_{1c}* (HbA_{1c}) suelen oscilar del 5,5% al 6,4% y, si bien el riesgo microangiopático es igual al del individuo sano normoglucémico, el riesgo cardiovascular es mayor y, con el tiempo, existe la posibilidad de conversión a diabetes mellitus de tipo 2.

En definitiva, los **criterios para el diagnóstico** de diabetes mellitus son los siguientes: niveles de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), o ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/l) a las 2 horas de la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa, o síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicada de peso) junto con una determinación casual (cualquier momento del día sin tener en cuenta el periodo de tiempo después de la última comida) de glucemia ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), o porcentajes de *hemoglobina glucosilada A_{1c}* (HbA_{1c}) superiores al 6,5%.

Básicamente, la diabetes se desdobra en los siguientes tipos:

- **Diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)**, de etiología autoinmune, traumática o idiopática. En este tipo de diabetes hay una pérdida completa o mayoritaria de las células que producen insulina en el páncreas.
- **Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)**, donde hay una combinación de la resistencia al efecto de la insulina en los tejidos con una sobreproducción inicial de ésta (aunque insuficiente para cubrir las mayores necesidades derivadas de la resistencia); con el paso del tiempo, la producción de insulina puede disminuir ante el fallo del páncreas por mantener la sobreproducción. Es la forma más común de diabetes, hasta el punto de que supone en torno al 90% de todos los casos de diabetes en la Unión Europea.
- **Diabetes mellitus gestacional (DMG)**, inducida por el desarrollo del embarazo. Una hiperglucemia persistente durante el embarazo aumenta las probabilidades de que el bebé nazca prematuro, presente un peso anómalo (por defecto o por exceso), o tenga hipoglucemia u otros problemas de salud al nacer (dismorfogénesis); asimismo, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo o de muerte fetal. No obstante, las mujeres con diabetes pueden tener bebés completamente sanos, siempre que se controlen su glucemia antes y durante el embarazo. Si lo hacen, el riesgo de defectos de nacimiento es prácticamente el mismo que en los bebés nacidos de mujeres que no tienen diabetes.
- **Diabetes de tipo MODY** (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Debida a defectos genéticos de la función de la célula β , es un tipo de diabetes similar a la DM2, cuyo inicio típico se produce a edades maduras (≥ 45 años), pero con una edad precoz de presentación (< 25 años). No obstante, no debe confundirse con la observada en las últimas décadas, de aparición de DM2 en población infantil debido a la obesidad, debida a la dieta inadecuada y la falta de ejercicio físico. Los pacientes con diabetes tipo MODY, por el contrario, no tienen

por qué ser obesos. En cualquier caso, la diabetes tipo MODY es mucho menos frecuente que la DM2 (2-5% de todos los casos de DM).

- **Otros tipos específicos**, generalmente asociados a defectos genéticos que afectan a la función de las células beta pancreáticas, o la acción de la insulina, asociada a alteraciones del páncreas exocrino, a endocrinopatías, a infecciones, a síndromes genéticos, o inducida por fármacos.

Las proporciones de la diabetes son ya epidémicas en la mayor parte del mundo; de hecho, se calcula que más de 425 millones de personas viven actualmente con diabetes, de las que la mitad aproximadamente no está diagnosticada; se estima que para 2030 se superará la cifra de 500 millones de personas con la enfermedad. En España, la Federación de Diabéticos Españoles estima que la diabetes afecta a 5.300.000 personas, es decir, más del 14% de la población, si bien un porcentaje significativo (6%) aún lo desconoce; asistimos, además, a un crecimiento anual del número de afectados cercano al 5%.

El estudio *Di@bet.es* (Soriguer *et al.*, 2012) analizó la prevalencia de diabetes y de alteraciones del metabolismo glucídico en España, concluyendo que casi el 30% de la población española tenía alguna alteración metabólica relacionada con los glúcidos (hidratos de carbono). En concreto, la prevalencia global de la diabetes mellitus ajustada por edad y sexo fue de 13,8% (IC_{95%} 12,8 a 14,7%), de los cuales aproximadamente la mitad desconocía su diabetes (6,0%; IC_{95%} 5,4 a 6,7%). La tasas de prevalencia ajustados por sexo correspondientes a la alteración de la glucemia en ayunas eran del 3,4% (IC_{95%} 2,9 a 4,0%), las de intolerancia a la glucosa eran del 9,2% (IC_{95%} 8,2 a 10,2%), y la combinación de ambas del 2,2% (IC_{95%} 1,7 a 2,7%). La prevalencia de la diabetes y la regulación de la glucosa aumenta significativamente con la edad ($p < 0,0001$), y es mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,001$). En general, en la mayoría de los países europeos, la prevalencia de la diabetes y de intolerancia a la glucosa es moderada o baja (<10% en personas menores de 60 años y 10 a 20% en personas de 60 a 80 años).

De todas las variedades de diabetes, la **diabetes de tipo 2** (DM2) es con mucho la más común (>90% de los casos) y, de hecho, se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo: sus proporciones son ya epidémicas en la mayor parte del mundo, estimándose que actualmente existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, pudiendo llegar a los 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones. Por otro lado, resulta alarmante el aumento de la prevalencia de la DM2 en niños y adolescentes, probablemente por el aumento del sobrepeso, estimándose en que en estas edades la prevalencia de los nuevos casos es del 45%. Además, parece que tan solo un 30-40% de los diabéticos en tratamiento consigue el control metabólico, lo que hace que la morbilidad sea 3-4 veces mayor en los pacientes con DM2 que en la población en general.

Los resultados del estudio *Di@bet.es* sitúan la prevalencia total en España de la DM2 en el 12% (de los que el 3,9% era desconocida para los pacientes). Adicionalmente, se detecta una prevalencia de **obesidad** del 28,2%, de **hipertensión arterial** del 41,2%, de **síndrome metabólico** del 20,8% y de **sedentarismo** del 50,3%. En este sentido, respecto a la relación entre la diabetes tipo 2 y el resto de factores de riesgo, el estudio confirmó la asociación entre diabetes, obesidad e hipertensión arterial (ambas duplican el riesgo de diabetes), el determinante papel del nivel de estudios –tanto para el riesgo de ser obeso (no tener estudios cuadriplica el riesgo frente a tener estudios universitarios),

como diabético o hipertenso (no tener estudios duplica el riesgo en ambos casos)–, y la importancia de la actividad física (las personas que no hacen ejercicio en su tiempo libre tienen un 50% más de posibilidades de ser obesas, y las personas obesas y con diabetes hacen la mitad de ejercicio que las personas con normopeso o sin diabetes). Finalmente, es destacable la existencia de una proporción significativa de personas con diabetes que desconocían serlo (casi el 6% de la población).

Mientras que la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es causada por la destrucción –debida, mayoritariamente, a un ataque autoinmune o a la extirpación– de las células β -pancreáticas, siendo por tanto la reserva insulínica nula o escasa, la DM2 se debe a diversos grados de **resistencia a la acción de la insulina**, a una **secreción insuficiente** de ésta, o a ambas circunstancias al mismo tiempo. También es frecuente en este tipo de diabetes una sobreproducción hepática de glucosa.

Así pues, la resistencia a la insulina es un componente fundamental de la DM2, por la que está alterado el balance entre la secreción de insulina por las células β y la acción periférica de la insulina en tejidos periféricos. Muchos obesos inicialmente tienen insulinorresistencia y no desarrollan DM2; sin embargo, con el tiempo, las alteraciones en la secreción de insulina por las células β determinarán su aparición. En la DM2 parece existir un defecto programado de la secreción de insulina; en este sentido, cabe recordar que fisiológicamente hay una producción constante de insulina a lo largo de 24 horas –insulina basal– que está acompañada por picos bruscos de mayor producción para cubrir las necesidades metabólicas derivadas de la digestión de las comidas.

La hiperglucemia permanente es la responsable principal de las **complicaciones** crónicas más comunes de la diabetes **a largo plazo** (retinopatía, nefropatía y neuropatía), debido fundamentalmente a que las algunas de las proteínas presentes en la sangre y en el interior de las células sufren un proceso de **glucosilación**; es decir, la progresiva incorporación de moléculas de glucosa sobre la estructura peptídica. Esta glucosilación altera las características físicas y químicas de dichas proteínas y, en definitiva, su actividad biológica.

La consecuencia es el deterioro acumulado de algunas funciones fisiológicas, especialmente relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis interna y con los vasos sanguíneos, muy especialmente los de pequeño calibre y, en particular los **capilares**. Adicionalmente, un estado de hiperglucemia prolongado conduce a la activación y/o sobreutilización de vías metabólicas alternativas para la glucolisis que dan lugar a metabolitos que acaban por acumularse provocando diversas alteraciones; éste es el caso de la neuropatía diabética, asociada a un deterioro de la capa mielínica de las conducciones nerviosas periféricas. De hecho, del control metabólico deficitario deriva un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo de la DM y de mortalidad prematura, siendo además una de las principales causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales.

El nivel de glucosilación de la hemoglobina, es decir, la proporción de **hemoglobina glucosilada** (HbA_{1c}) se ha considerado hasta la fecha como el mejor marcador biológico de los riesgos crónicos asociados a la diabetes y, de hecho, hay datos robustos que demuestran que la disminución del porcentaje de hemoglobina glucosilada mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos y disminuye el riesgo a sufrir enfermedades micro y macrovasculares.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el **objetivo** general del **tratamiento** de la diabetes mellitus consiste en la consecución de un buen control metabólico de la glucemia, con el fin de evitar o retrasar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. Se ha demostrado que el tratamiento precoz y multifactorial de la hiperglucemia y del riesgo cardiovascular retrasa la aparición de complicaciones crónicas y mejora la calidad y esperanza de vida en los pacientes con DM. No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no solo no se consigue una mayor prevención cardiovascular, sino que la mortalidad puede incluso aumentar.

Por consiguiente, el primer objetivo de la terapia antidiabética es **alcanzar y mantener las cifras estables de glucemia tan próximas como sea posible al rango de los no diabéticos**. Asimismo, el **control de la presión arterial y de la lipemia** son factores fundamentales en la reducción del riesgo cardiovascular, hasta el punto de que pequeños logros en estos objetivos tienen una repercusión importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular y las complicaciones a corto y largo plazo.

Como se ha sugerido, el principal marcador biológico que permite establecer una relación con la evolución de la enfermedad es la tasa (%) de hemoglobina glucosilada o hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). En este sentido, las recomendaciones terapéuticas actuales definen los siguientes objetivos:

- Conseguir un valor de HbA_{1c} **inferior al 7%**, que ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes. Además, es importante conseguir este objetivo pronto tras el diagnóstico, puesto que también se asocia a una reducción a largo plazo de eventos macrovasculares; es decir, un buen control temprano de la glucemia tiene efectos años después ("memoria metabólica").
- Se puede establecer un objetivo más ambicioso (**HbA_{1c}< 6,5%**) para determinados pacientes, si se puede conseguir sin provocar hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento. Los pacientes más apropiados serían aquellos con una duración corta de la enfermedad, edad menor de 70 años, ausencia de complicaciones microvasculares significativas, larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular.
- Por otra parte, también hay pacientes en los que se deberían establecer objetivos menos ambiciosos (**HbA_{1c}< 7,5%**), particularmente aquellos con historia de hipoglucemias graves, expectativa de vida limitada (>70 años), complicaciones micro- o macrovasculares avanzadas, comorbilidad importante, y aquellos con una larga duración de su diabetes (>10 años) en los que es difícil alcanzar el objetivo general a pesar de una adecuada educación diabetológica, un adecuado programa de monitorización glucémica y el uso de dosis eficaces de múltiples antidiabéticos, incluyendo la insulina.

No puede olvidarse que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular más en el paciente con diabetes, y que existen otros factores de riesgo asociados, como dislipemia, hipertensión, obesidad o tabaquismo. Estos van a condicionar, en gran parte, la posible aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente. Por ello, en la DM2, se recomienda un abordaje multidisciplinar que incluya estrategias farmacológicas y no farmacológicas a fin de controlar los factores complementarios de riesgo (pues esta aproximación terapéutica ha demostrado ser muy eficaz). En particular, la importancia del **control del peso** corporal en los pacientes con DM2 o con

síndrome metabólico está siendo cada vez más resaltada, por los efectos deletéreos que produce la obesidad y el sobrepeso sobre el propio control metabólico y las complicaciones cardiovasculares.

El *Documento de consenso promovido por la Sociedad Española de Diabetes* (Gomez-Peralta et al., 2018) refleja que, una vez instaurados los cambios en el estilo de vida, el objetivo del tratamiento farmacológico de la DM2 es conseguir un **control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible**, debiéndose plantear como objetivo más ambicioso el de una HbA1c< 6,5% en las primeras fases de la enfermedad y el más pragmático del <7,5% en fases más avanzadas o con riesgo de hipoglucemias.

Por lo general, el tratamiento de la DM2 se divide en varios **escalones terapéuticos**, que deben individualizarse teniendo en cuenta los factores intrínsecos del paciente, entre los que destacan la edad, la expectativa de vida, el grado de control metabólico y otras comorbilidades y tratamientos concomitantes. En el primer escalón terapéutico, y si la hiperglucemia no es excesiva (HbA1c: 6,5-8,5%), la **metformina** es el fármaco de elección como tratamiento de inicio, generalmente asociado a modificaciones del estilo de vida, pérdida ponderal de un 5-10% del peso corporal y la práctica regular de ejercicio físico. Sólo en casos de intolerancia o contraindicación (especialmente, insuficiencia renal grave con una tasa de filtración glomerular < 30 ml/min) se recomienda usar otros fármacos alternativos. Si la hiperglucemia es elevada (HbA1c> 8,5%), el tratamiento inicial debe realizarse de entrada con varios fármacos orales en combinación o bien iniciar el uso de insulina.

Normalmente, cuando la metformina y los cambios en el estilo de vida no son suficientes para lograr un control adecuado, el segundo escalón consiste en la **adición de un segundo fármaco de acción sinérgica**, para lo que se dispone de diversas opciones que deben individualizarse en función de las características de cada paciente. Lo más común en este punto es la adición de una **sulfonilurea** (glibenclamida, glipizida, glimepirida, etc.). Finalmente, para aquellos pacientes en que no se logra alcanzar el objetivo de control metabólico a pesar del tratamiento combinado (o en aquellos con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes) con doble o triple terapia farmacológica, el tercer escalón implica la introducción de **insulina** subcutánea. Por el momento, no se considera en la práctica clínica un cuarto escalón con incorporación de un cuarto agente antidiabético.

A pesar de todo, se estima que más del 40% de los pacientes con DM2 no alcanzan los objetivos terapéuticos previstos, por lo que es necesario disponer del mayor número posible de estrategias farmacológicas capaces de facilitar la consecución de dichos objetivos. A modo de resumen, las **opciones farmacológicas** actualmente disponibles para tratar la DM2 consisten en (Cuéllar, 2018):

- Aporte exógeno de insulina o de análogos insulínicos.
- Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
 - o Biguanidas: metformina.
 - o Activadores del receptor hormonal nuclear PPAR γ o *receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas* (tiazolidindionas): pioglitazona, rosiglitazona.
- Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:
 - o Sulfonilureas: glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida.
 - o Metiglinidas y análogos: nateglinida, repaglinida.
 - o Incretinomiméticos:

- Agonistas del receptor de GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*; péptido 1 similar al glucagón) o *ArGLP-1*: albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida.
- Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (*DPP-4*): linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina.
- Reducción de la absorción digestiva de glucosa:
 - Inhibidores de las α -glucosidasas: acarbosa, miglitol.
 - Fibra vegetal y derivados: goma guar, etc.
- Inhibición de la reabsorción tubular renal de glucosa:
 - Inhibidores del *SGLT2* o *cotransportador de sodio y glucosa*: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina.

ACCIÓN Y MECANISMO

La semaglutida es un agente antidiabético que actúa mimetizando de forma prolongada las acciones fisiológicas del GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*; péptido similar al glucagón tipo 1), una hormona que forma parte de la familia de las *incretinas*. El medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio, bien en monoterapia (cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones) o bien añadido a otros medicamentos antihiperglucemiantes.

Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa; son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día (el GLP-1 también se libera en cerebro), incrementando sus niveles fisiológicamente en respuesta a la presencia de comida. Además del GLP-1, otra incretina importante es el *péptido insulinotrópico dependiente de la insulina* (GIP). Cuando la glucemia es normal o está por encima de los valores fisiológicos, GLP-1 y GIP provocan –principalmente mediante la unión a sus receptores en páncreas y cerebro– un incremento de la síntesis y liberación de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas: se las considera responsables del 50-70% de la insulina liberada tras las comidas. Adicionalmente, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón –la principal hormona hiperglucemante– por las células alfa pancreáticas. La combinación del incremento de los niveles de insulina con la reducción de los de glucagón conduce a una disminución de la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en una reducción efectiva de la glucemia.

No obstante, la actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), que las hidroliza de forma muy rápida tras su liberación (1,5-5 minutos); por esa corta semivida, la administración intravenosa de GLP-1 no es una opción terapéutica (<1,5 min). En cambio, cuando el estado existente es de hipoglucemia, no se produce ninguna estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la de glucagón, por lo que no se bloquea la respuesta de este último para contrarrestar fisiológicamente la hipoglucemia.

Semaglutida se une de forma selectiva al receptor de GLP-1 y lo activa, de forma que actúa, como el resto de análogos de GLP-1 y la propia hormona GLP-1 (si bien parece que con una actividad menor que ésta), mediante la estimulación de la liberación de insulina¹ por las células beta del páncreas, la supresión de la secreción de glucagón por las células alfa (reducida en torno al 12% a las 24 h) y la consecuente disminución en la producción de glucosa, y el enlentecimiento del vaciado gástrico en la fase posprandial temprana (con lo que reduce la velocidad con que aumenta la glucemia tras las comidas). Se trata, por tanto, de un mecanismo de reducción de glucosa en sangre que es dependiente de la propia glucosa, esto es, produce los mencionados efectos cuando la glucemia es elevada, bien sea en condiciones de ayunas o en situación posprandial. Durante las fases de hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción y respuesta global de glucagón ni otras hormonas.

A la dosis máxima de 1 mg/semana, semaglutida es capaz de reducir, desde la primera dosis, la glucemia hasta en un 22% en ayunas, un 37% a las 2 h tras una comida y en un 22% la glucemia media a las 24 h. Se ha descrito que, tras 12 semanas de administración, semaglutida es capaz de reducir el peso corporal y la masa grasa corporal, a través de la disminución de la ingesta calórica por una reducción general del apetito (del 18-35%) y de la preferencia por alimentos ricos en grasas.

Cabe destacar que los receptores de GLP-1 también se expresan en corazón, sistema vascular, sistema inmunitario y riñones, lo cual se relaciona con los resultados relacionados con reducción del riesgo cardiovascular hallados en la investigación pre-clínica y clínica: semaglutida ejerció un beneficio sobre la lipemia (redujo los triglicéridos y el colesterol VLDL en ayunas en un 12% y un 21%, respectivamente, y >40% en respuesta a comida rica en grasas), la presión arterial y la inflamación en pacientes, mientras que en animales atenuó el desarrollo de ateroesclerosis mediante la prevención de la inflamación y progresión de la placa aórtica.

A diferencia del GLP-1 nativo, la semaglutida es resistente a la degradación por DPP-4 y su semivida se prolonga hasta aproximadamente 1 semana (148 horas), gracias a una elevada unión a albúmina que supone un menor metabolismo y aclaramiento renal; por tanto, se trata de un fármaco idóneo para administración subcutánea semanal (EMA, 2017).

ASPECTOS MOLECULARES

La semaglutida es una proteína no glicosilada de origen biotecnológico, que ha sido sintetizada mediante la técnica del ADN recombinante en células de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) seguida de una modificación química. El fármaco es un análogo estructural del péptido humano GLP-1 (con el que presenta un 94% de homología estructural), presentando, en comparación con el péptido nativo, dos sustituciones aminoácidas (un cambio en posición 8 de un residuo de alanina por un ácido 2-aminoisobutírico y un cambio en posición 34 de una lisina por una alanina) y una derivatización en el residuo de lisina en posición 26 con una cadena lateral que consiste en dos espaciadores del ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, un espaciador del ácido γ-glutámico y un (di)ácido graso 1,18-octadecanedioico final (**Figura 1**). De esta forma, alcanza un peso molecular de 4113,58 g/mol.

¹En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con semaglutida, la liberación de insulina postprandial llega a ser cuantitativamente comparable a la de sujetos sanos.

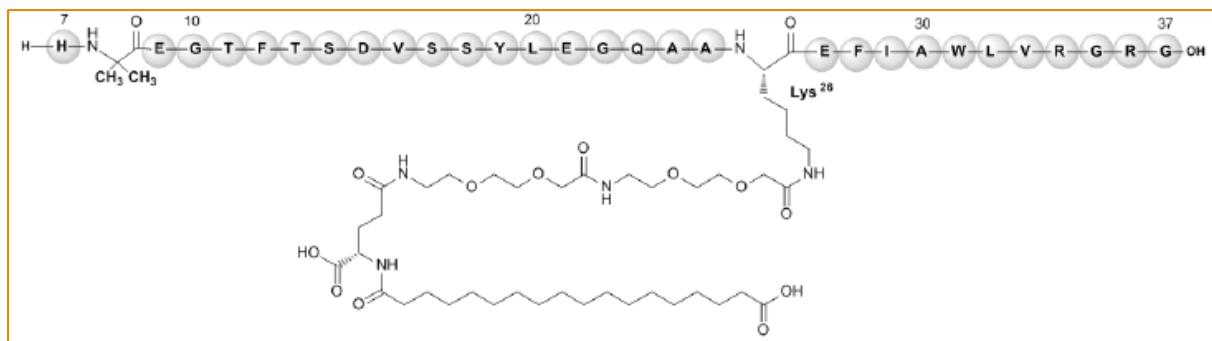


Figura 1. Estructura química de la semaglutida, tomada del EPAR (EMA, 2017).

Se trata de un nuevo agonista del receptor de GLP-1, estructuralmente similar a liraglutida (del cual deriva) y, por ello, también relacionado molecularmente con dulaglutida, exenatida, lixisenatida² y albiglutida. Su afinidad por el receptor GLP-1R ($0,38 \pm 0,06$ nM) parece disminuida en 2-3 veces respecto la de liraglutida, si bien su afinidad de unión a la albúmina plasmática es significativamente mayor, lo cual se explica fundamentalmente por la presencia de la cadena derivada de ácido graso unida a la lisina en posición 26 y le aporta a la molécula de semaglutida una semivida plasmática significativamente incrementada (con una menor aclaración renal). Además, la modificación en posición 8 de semaglutida aporta al esqueleto peptídico una mayor estabilidad frente a las enzimas DPP-4, y el cambio en posición 34 limita las opciones de acilación de la secuencia (Lau et al., 2015).

Las leves diferencias estructurales de los fármacos de este grupo con respecto al GLP-1 humano fisiológico se traducen en variaciones en la afinidad y actividad relativas hacia el receptor de GLP-1, y en que la semivida de eliminación en condiciones fisiológicas pasa de apenas 1-5 minutos para el GLP-1 fisiológico, a alrededor de 3 horas en la exenatida y lixisenatida, 13 horas para la liraglutida, en torno a 5 días para la albiglutida y la dulaglutida, y de hasta casi una semana para semaglutida, al ser estas últimas más resistentes que las anteriores a la hidrólisis por las peptidasas fisiológicas.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de **semaglutida por vía subcutánea** han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas mediante ocho ensayos clínicos de fase 3a, confirmatorios de seguridad y eficacia con dos dosis del nuevo fármaco (excepto en un ensayo que se empleó una sola dosis), en una amplia población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada de forma óptima³: se incluyeron un total de 7.215 pacientes, de los cuales 4.107

² La exenatida deriva de la exendina-4, un análogo del GLP-1 humano presente en el veneno del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*, un lagarto de los desiertos del sur de Estados Unidos y norte de México), consistente en un péptido de cadena única formado por 39 aminoácidos que presenta una importante homogeneidad con la estructura del GLP-1, solapándose la secuencia de aminoácidos de ambas cadenas en un 53%. Por su parte, la lixisenatida es otro derivado de la exendina-4, concretamente la *des-38-prolina-exendina-4* (*Heloderma suspectum*)-(1-39)-peptidilpenta-L-lisil-L-lisinamida, lo que indica que sus primeros 39 aminoácidos corresponden a la exendina-4, salvo en que se omite la prolina de la posición 38, y a los que se han añadido seis restos de lisina al final de la cadena, el último de los cuales se encuentra en forma de amida.

³ Todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de fase 3 presentaban valores basales (al comienzo del estudio) de hemoglobina glucosilada (HbA1C) entre 7 y 10%.

fueron tratados con semaglutida. Cinco de esos ensayos clínicos (SUSTAIN 1-5) pueden considerarse como estudios pivotales de eficacia.

Se trata de estudios multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos, con diseño abierto o doblemente ciego, y controlados bien con placebo (tres de ellos) o con comparador activo (cinco estudios). Se dispone de datos de eficacia y seguridad del fármaco tanto en monoterapia –en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados solo con dieta y ejercicio– como en terapia de combinación (*add-on*) con los fármacos antidiabéticos más comunes (fundamentalmente con metformina, sulfonilureas y/o insulina) que venían siendo empleados previamente por los pacientes.

Cinco de los ensayos evaluaron como objetivo primario la eficacia sobre la glucemia, utilizando como variable primaria de eficacia la variación experimentada en las tasas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) desde el inicio hasta el final del estudio; se utilizaron habitualmente como variables secundarias la variación de la glucemia en ayunas, el porcentaje de pacientes con HbA_{1c} ≤7,0% y la variación del peso corporal, entre otras. Otro ensayo clínico (SUSTAIN 6) investigó objetivos de resultados cardiovasculares, si bien resulta de interés al tratarse la DM2 de una patología en que la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular es parte fundamental de su tratamiento integral. Además, dos estudios realizados en pacientes japoneses (JP 4091 y JP4092) evaluaron la seguridad y los eventos adversos como variables primarias, siendo en esos casos las medidas de eficacia variables secundarias.

Los estudios tuvieron una duración que osciló entre 30 y 104 semanas, utilizándose dosis de mantenimiento de 0,5 y 1 mg por semana (con el necesario escalado previo), seleccionadas a partir del estudio clínico 1821 de fase 2 (Nauck et al., 2016) en función de su eficacia y seguridad. Cabe destacar que los tratamientos antidiabéticos de base que tenían los pacientes en el momento de ser aleatorizados en los ensayos se mantuvieron con la misma pauta durante la duración de los mismos. Las características basales demográficas y clínicas de los pacientes (bastante bien equilibradas entre los distintos grupos de tratamiento dentro de cada ensayo) y los principales resultados de eficacia de los ensayos clínicos –obtenidos en la población por intención de tratar– aparecen recopilados en la **Tabla 1**.

TABLA 1

| Estudio clínico | SUSTAIN 1 (3623) | SUSTAIN 2 (3626) | SUSTAIN 3 (3624) | SUSTAIN 4 (3625) | SUSTAIN 5 (3627) | JP 4092 [#] | JP 4091 [#] | SUSTAIN 6 (CVOT 3744) [#] |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicación estudiada para semaglutida | Monoterapia en pacientes <i>naïve</i> | Adición a metformina y/o tiazolidinedionas | Adición a metformina o metformina+SU | Adición a metformina o metformina+SU | Adición a insulina basal o insulina+metformina | Monoterapia en pacientes <i>naïve</i> | Monoterapia o adición a metformina | Monoterapia & |
| Comparador (pauta posológica) | Placebo | Sitagliptina (100 mg/día) | Exenatida liberación prolongada (1 mg/semana) | Insulina glargina (> 10 UI/día) | Placebo | Sitagliptina (1 dosis/día) | Antidiabético oral adicional (AOA) de cualquier tipo | Placebo |
| Pacientes aleatorizados | 387 (1:1:1) | 1.225 (1:1:1) | 809 (1:1) | 1.082 (1:1:1) | 396 (1:1:1) | 308 (1:1:1) | 600 (2:2:1) | 3.297 (1:1:1:1) |
| Duración estudio | 30 + 2 semanas | 56 + 2 semanas | 56 + 2 semanas | 30 + 2 semanas | 30 + 2 semanas | 30 + 2 semanas | 56 + 2 semanas | 104 + 5 semanas |
| Tipo de estudio | Doble ciego | Doble ciego | Abierto | Abierto | Doble ciego | Abierto | Abierto | Doble ciego |
| CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS (valores medias) | | | | | | | | |
| Edad | 53,7 años | 55,1 años | 56,6 años | 56,5 años | 58,8 años | 58,3 años | 58,5 años | 64,6 años |
| Sexo: varones | 54% | 51% | 55% | 53% | 56% | 76% | 71% | 61% |
| Raza blanca/caucásica | 64% | 69% | 84% | 77% | 77,5% | 0% (100% asiáticos) | 0% (100% asiáticos) | 61% |
| Duración DM2 | 4,2 años | 6,6 años | 9,2 años | 8,6 años | 13,3 años | 7,8 años | 8,9 años | 13,9 años |
| Tasa de HbA1C | 8,05% | 8,07% | 8,35% | 8,17% | 8,37% | 8,15% | 8,09% | 8,7% |
| Peso corporal | 91,9 kg | 89,5 kg | 95,8 kg | 93,5 kg | 91,7 kg | 69,3 kg | 71,5 kg | 92,1 kg |
| IMC (kg/m ²) | 32,9 | 32,5 | 33,8 | 33,0 | 32,2 | 25,4 | 26,4 | 32,8 |
| Funcionalidad renal normal (TFG > 90 ml/min/1,73 m ²) | 63,8% | 65,6% | 64,0% | 60,3% | 50,8% | 65,6% | 68,7% | 30% |
| Tratamientos previos | | | | | | | | |
| Metformina (monoterapia) | 0% | 94,2% | 49,2% | 48,2% | 0% | 0% | 0% | 11,8% |
| Metformina + sulfonilureas | 0% | 0,2% | 45,1% | 51,4% | 0% | 0% | 0% | 22,1% |
| RESULTADOS EFICACIA | | | | | | | | |
| Determinación de la variable primaria | 30 semanas | 56 semanas | 56 semanas | 30 semanas | 30 semanas | 30 semanas | 56 semanas | 104 semanas |
| Variación de HbA1C (%), en puntos porcentuales | Semaglutida (0,5): -1,45 * Semaglutida (1): -1,55 * Placebo: -0,02 | Semaglutida (0,5): -1,32 * Semaglutida (1): -1,61 * Sitagliptina: -0,55 | Semaglutida (1): -1,54 * Exenatida: -0,92 | Semaglutida (0,5): -1,21 * Semaglutida (1): -1,64 * | Semaglutida (0,5): -1,45 * Semaglutida (1): -1,85 * Insulina glargina: -0,83 Placebo: -0,09 | Semaglutida (0,5): -1,87 * Semaglutida (1): -2,18 * Sitagliptina: -0,74 | Semaglutida (0,5): -1,74 * Semaglutida (1): -2,03 * AOA adicional: -0,67 | Semaglutida (0,5): -1,09 * Semaglutida (1): -1,41 * Placebo (0,5): -0,44 Placebo (1): -0,36 |
| % pac. HbA1C <7,0% | Semaglutida (0,5): | Semaglutida (0,5): | Semaglutida (1): | Semaglutida (0,5): | Semaglutida (0,5): 61% | Semaglutida (0,5): | Semaglutida (0,5): 84% | Semaglutida (0,5): |

| | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 74% Semaglutida (1): 72% Placebo: 25% | 69% Semaglutida (1): 78% Sitagliptina: 36% | 67% Exenatida: 40% | 57% Semaglutida (1): 73% Insulina glargina: 38% | Semaglutida (1): 79% Placebo: 11% | 84% Semaglutida (1): 95% Sitagliptina: 35% | Semaglutida (1): 91% AOA adicional: 42% Placebo (0,5): 16% Placebo (1): 15% | 39% Semaglutida (1): 49% |
| Variación glucemia ayunas (mmol/ml) | Semaglutida (0,5): - 2,51 Semaglutida (1): - 2,34 Placebo: -0,55 | Semaglutida (0,5): -2,07 Semaglutida (1): -2,59 Sitagliptina: -1,10 | Semaglutida (1): -2,84 Exenatida: -2,00 | Semaglutida (0,5): -2,04 Semaglutida (1): -2,73 Insulina glargina: -2,12 | Semaglutida (0,5): - 1,62 Semaglutida (1): - 2,35 Placebo: -0,47 | Semaglutida (0,5): - 2,81 Semaglutida (1): - 3,33 Sitagliptina: -1,34 | Semaglutida (0,5): -2,35 Semaglutida (1): -2,72 AOA adicional: -0,69 Placebo (0,5): -1,02 Placebo (1): -1,88 | Semaglutida (0,5): - 1,75 Semaglutida (1): - 2,11 Placebo (0,5): -1,02 Placebo (1): -1,88 |
| Variación del peso corporal (kg) | Semaglutida (0,5): - 3,7 * Semaglutida (1): - 4,5 * Placebo: -1,0 | Semaglutida (0,5): -4,3 * Semaglutida (1): -6,1 * Sitagliptina: -1,9 | Semaglutida (1): - 5,63 * Exenatida: -1,85 | Semaglutida (0,5): -3,47 * Semaglutida (1): -5,17 * Insulina glargina: +1,15 | Semaglutida (0,5): - 3,67 * Semaglutida (1): - 6,42 * Placebo: -1,36 | Semaglutida (0,5): - 2,21 * Semaglutida (1): - 3,87 * Sitagliptina: +0,02 | Semaglutida (0,5): -1,43 Semaglutida (1): -3,18 AOA adicional: +0,41 Placebo: -0,62 | Semaglutida (0,5): - 3,57 * Semaglutida (1): - 4,88 * Placebo: -0,62 |
| Referencia bibliográfica | Sorli et al; 2017 | Ahrén et al., 2017 | Ahman et al., 2018 | Aroda et al., 2017 | Rodbard et al., 2018 | Seino et al., 2018 | Kaku et al., 2018 | Marso et al., 2016 |

(#): Ensayos clínicos en que la eficacia no se evaluó como variable primaria. (&): En el ensayo clínico SUSTAIN 6, diversos fármacos antidiabéticos fueron adicionados a la semaglutida durante la duración del estudio para alcanzar un adecuado control de la enfermedad. **Validación estadística de las diferencias observadas:** las diferencias entre los datos correspondientes a la semaglutida que fueron estadísticamente significativas ($p<0,0005$) en el análisis primario frente a los de los comparadores (placebo u otros tratamientos activos) se identifican con un asterisco (*).

Naïve: sin tratamiento previo para la DM2. **SU:** sulfonilureas.

Un ensayo clínico adicional y posterior, denominado SUSTAIN 7, evaluó la eficacia de semaglutida frente a dulaglutida, ambos en combinación con metformina. En este ensayo clínico de fase 3b y abierto, 1.201 pacientes fueron aleatorizados (1:1:1:1) a recibir semaglutida (0,5 y 1 mg/semana) y dulaglutida (0,75 y 1,5 mg/semana). El análisis de eficacia por intención de tratar a las 40 semanas reveló que semaglutida 0,5 mg era significativamente superior a dulaglutida 0,75 mg en términos de variación de HbA1C como variable primaria (-1,5% vs. -1,1%), del número de pacientes que lograron una HbA1C <7% (68% vs. 52%), de la variación en los niveles de glucemia en ayunas (-2,2 mmol/l vs. -1,9 mmol/l) y de la variación del peso corporal (-4,6 kg vs. -2,3 kg). Los resultados se corroboraron en la comparación de la eficacia del tratamiento con las dosis elevadas de cada principio activo (1 mg de semaglutida vs. 1,5 mg de dulaglutida), pues también se hallaron diferencias estadísticamente significativas, por ejemplo, en las variaciones de HbA1C (-1,8% vs. -1,4%) o del peso corporal de los pacientes (-6,5 kg vs. -3,0 kg) (Pratley et al., 2018).

De forma interesante, se debe mencionar que todos los ensayos que investigaron la eficacia de semaglutida sobre la presión arterial revelaron que ésta decrecía progresivamente durante las primeras 23-30 semanas de tratamiento, tras lo cual parecía estabilizarse: la presión arterial sistólica decrecía significativamente –en mayor medida que la diastólica (que también se reducía)– con semaglutida frente al resto de comparadores al final del tratamiento. Además, aquellos estudios que evaluaron la satisfacción de los pacientes mediante el cuestionario DTOS (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) demostraron que ambas dosis de semaglutida mejoraron significativamente al alza el resumen de puntuaciones relacionadas con la satisfacción con el tratamiento y redujeron aquellas puntuaciones relativas a la frecuencia percibida de hiperglucemia en comparación con el placebo y los comparadores activos (sitagliptina, exenatida e insulina glargin); no hubo diferencias en la frecuencia percibida de hipoglucemia con semaglutida frente a los comparadores (EMA, 2017).

El ensayo SUSTAIN 6 demostró, adicionalmente, que el tratamiento con semaglutida lograba una reducción significativa del riesgo cardiovascular –siendo la variable principal el tiempo hasta la primera aparición de un episodio cardiovascular grave– del 26%: se notificaron 108 episodios en el grupo tratado con semaglutida (tasa de 6,6%) frente a los 146 episodios (8,9%) descritos en el grupo placebo. Tal reducción del riesgo se debía mayoritariamente a reducciones en la tasa de ictus no mortal (del 39%) e infarto de miocardio no mortal (26%).

Desde el punto de vista de la **seguridad clínica**, la semaglutida presenta un perfil equiparable al de otros agentes agonistas del receptor de GLP-1 (ArGLP-1), con frecuentes eventos adversos aunque generalmente leves o moderados en gravedad, de corta duración o transitorios y tratables fácilmente. Su perfil toxicológico ha sido adecuadamente definido a partir de los datos de ocho ensayos clínicos de fase 3a: en su conjunto, un total de 4.972 pacientes han recibido tratamiento con al menos una dosis de semaglutida. La proporción de pacientes que mostraron algún evento adverso durante los ensayos clínicos de fase 3a fue de aproximadamente el 70%, solo ligeramente superior a la correspondiente a los comparadores (73,4 y 72,7%, respectivamente, para semaglutida 0,5 y 1 mg vs. 68,7% de media en los comparadores activos); en relación a los eventos adversos graves, esta cifra se redujo hasta cerca del 6% para semaglutida (vs. 4,4% con los comparadores). La incidencia de interrupciones del tratamiento por toxicidad asociada a semaglutida –principalmente como

consecuencia de trastornos gastrointestinales— osciló entre el 6,1 y el 8,7% con semaglutida frente al 1,5% con placebo.

Con respecto a su tipología, los eventos adversos notificados con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos —y, especialmente, durante los primeros meses del tratamiento— fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas (17 y 20%, respectivamente, con semaglutida 0,5 y 1 mg), diarrea (12,2 y 13,3%) y vómitos (6,4 y 8,4%). La incidencia de estas reacciones adversas fue, pues, dosis-dependiente, y resultó ser superior a la exenatida y ligeramente superior o similar en la comparación con dulaglutida, si bien provocaron la interrupción del tratamiento en el 3,9 y 5% de pacientes tratados con semaglutida.

Las reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, erupción o eritema) fueron notificadas con muy baja frecuencia (0,5-0,6%), siendo en general leves. No se observaron episodios de hipoglucemia grave con semaglutida en monoterapia, sino únicamente en escasas ocasiones cuando se combinaba con una sulfonilurea o insulina. Sin embargo, a partir de los resultados de los ensayos de fase 3a, parece posible que semaglutida —como otros agonistas del receptor de GLP-1— desencadene cierto aumento de la frecuencia cardíaca, de entre 1 y 6 latidos por minuto (lpm) de media, partiendo de frecuencias basales de 72-76 lpm. En cuanto a su potencial inmunogenicidad, cabe destacar que, al final de los estudios, ningún paciente presentó anticuerpos neutralizantes anti-semaglutida ni con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno (EMA, 2017).

Por su parte, el ensayo SUSTAIN 6 evidenció que el perfil de reacciones adversas de semaglutida es similar en la población con alto riesgo cardiovascular. No obstante, se describió una mayor tasa de complicaciones de la retinopatía diabética en los pacientes tratados con semaglutida (3,0%) a largo plazo (2 años) que en los que recibieron placebo (1,8%), especialmente en aquellos con retinopatía previamente establecida y co-tratados con insulina.

ASPECTOS INNOVADORES

La semaglutida es un agente antidiabético que actúa mimetizando de forma prolongada las acciones fisiológicas del GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*; péptido similar al glucagón tipo 1), una hormona que forma parte de la familia de las *incretinas*, con la que presenta alto grado de homología de secuencia (94%). Su efecto hipoglucemiante se debe a que, tras actuar sobre tales receptores, incrementa la secreción de insulina —de una forma dependiente de la glucemia— por parte de las células pancreáticas beta, suprimiendo la de glucagón por las células alfa, sin que por ello la semaglutida afecte a la respuesta global del glucagón ni a otras hormonas en situación de hipoglucemia. Adicionalmente, el fármaco tiende a enlentecer el vaciamiento gástrico y, con ello, la velocidad de aumento de la glucemia posprandial.

Se trata, pues, de un nuevo fármaco de la familia de los agonistas del receptor de GLP-1, estructuralmente similar a liraglutida (del cual deriva) y, por ello, también relacionado molecularmente con dulaglutida, exenatida, lixisenatida y albiglutida. En base a su mecanismo de acción, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio, bien en monoterapia (en pacientes en los cuales la metformina no se considera apropiada

debido a intolerancia o contraindicaciones) o bien añadido a otros medicamentos antihiperglucemiantes.

El grueso de la evidencia científica disponible para semaglutida deriva de un total de seis ensayos clínicos de fase 3 que evaluaron la eficacia ant glucémica del fármaco como variable primaria (SUSTAIN 1-5 y SUSTAIN 7) y tres ensayos clínicos de fase 3 que bien investigaron como objetivo primario su seguridad (JP 4092 y JP401) o su eficacia sobre el riesgo cardiovascular (SUSTAIN 6). Se trata de un número suficiente de estudios, con un diseño similar y adecuado, que han incluido un amplio número de pacientes con DM2, evaluando la eficacia de semaglutida tanto en monoterapia como en tratamientos adicionales (*add-on*) a otros antidiabéticos.

La eficacia antidiabética del fármaco es clínicamente relevante, produciendo reducciones significativas (medidas a las 30-56 semanas) de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) en torno a 1,2-2,2 puntos porcentuales, habiendo demostrado su superioridad en esta variable frente a placebo y frente a todos los comparadores activos empleados: sitagliptina, exenatida, dulaglutida e insulina glargina. De forma interesante, en comparación con otros análogos de GLP-1, semaglutida ha demostrado mayor eficacia que exenatida de liberación prolongada (reducciones de 1,54 vs. 0,92 puntos porcentuales) y que dulaglutida (1,5-1,8 vs. 1,1-1,4). Una comparación indirecta con albiglutida, que demostró reducciones de HbA1C de 0,6-0,9 puntos porcentuales, también sugiere que semaglutida tiene mayor eficacia clínica (Cuéllar, 2015). En los estudios confirmatorios de eficacia, el porcentaje de pacientes que cuya tasa de hemoglobina glucosilada se redujo por debajo del 7,0% fue del 57-79% con semaglutida frente a 11-25% con placebo, 36% con sitagliptina, 40% con exenatida, 38% con insulina de liberación prolongada y 52-67% con dulaglutida; en este último caso, las dosis comparativas de semaglutida fueron superiores en eficacia a las de dulaglutida.

En cuanto al descenso medio en los niveles de glucemia en ayunas, se reportaron reducciones de entre 1,6 y 3,3 mmol/l con semaglutida, frente a descensos de 0,5-0,6 mmol/l con placebo y de 1,1 mmol/l con sitagliptina; el efecto de la semaglutida en esta variable secundaria está en línea con las reducciones de 2,0 mmol/l con exenatida, de 2,1 mmol/l con insulina glargina y de 1,9-2,2 mmol/l con dulaglutida. Además, la semaglutida afecta favorablemente al peso de los pacientes, produciendo reducciones de 3,5 a 6,5 kg en los períodos de tratamiento evaluados: tras un año de tratamiento con semaglutida, se alcanzó una pérdida de peso superior al 10% en un 13-27% de los pacientes, significativamente superior a la alcanzada con los comparadores activos sitagliptina (3%), exenatida (4%) y dulaglutida (3-8%). Ese efecto adelgazante parece mantenerse en el tiempo, al menos durante dos años de tratamiento con semaglutida, lo cual puede cobrar especial relevancia clínica habida cuenta de la creciente importancia concedida al control del peso corporal en pacientes con DM2 o con síndrome metabólico (para evitar complicaciones cardiovasculares).

Cabe destacar que, en los distintos análisis de los datos realizados por subgrupos, la eficacia de semaglutida no se vio afectada por la edad, sexo, raza, índice de masa corporal o peso al inicio del ensayo, ni por la duración de la diabetes. Dicha eficacia parece mantenerse a largo plazo, más allá de las 104 semanas, periodo (evaluado en SUSTAIN 6) en que es capaz, incluso, de reducir significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares frente a placebo. Además, a diferencia de lo que ocurre con metformina, la insuficiencia renal no parece tener ningún efecto significativo sobre la farmacocinética ni la farmacodinamia de la semaglutida.

Con respecto a la seguridad clínica, el perfil toxicológico de semaglutida parece adecuadamente definido en un amplio número de pacientes (casi 5.000 han sido tratados con al menos una dosis), que parece ser equiparable al de otros agentes agonistas del receptor de GLP-1 (*ArGLP-1*). Aunque los efectos adversos son frecuentes, éstos suelen ser leves-moderados y transitorios, por lo que el perfil global puede considerarse como aceptable y fácilmente manejable. Cuantitativamente, destacan las reacciones adversas gastrointestinales, como náuseas (>17%), diarrea (>12%) y vómitos (>6%). Por otro lado, con los datos de seguridad disponibles hasta la fecha, no se puede excluir un posible efecto perjudicial de semaglutida sobre la retina, que pudiera agravar las complicaciones de la retinopatía diabética. El tratamiento con semaglutida parece no comportar riesgo de hipoglucemia grave (o es bajo), si bien éste puede incrementarse en combinación con sulfonilureas y/o insulina, por lo cual requiere un seguimiento más estrecho.

Desde el plano mecanístico, la semaglutida es un derivado de liraglutida que no supone ninguna innovación, y viene a incorporarse al creciente grupo de los *ArGLP-1*, cuyo empleo está experimentando un cierto auge, atendiendo, especialmente, a su beneficioso efecto sobre el peso corporal y al efecto incrementador de peso que suele asociarse a la insulina en estos pacientes con DM2 (Cuéllar, 2018). Semaglutida tampoco implica ventajas adicionales en términos de adherencia respecto a dulaglutida o albiglutida (ambas de una administración semanal por vía subcutánea), aunque sí que es un régimen más beneficioso que la administración de liraglutida y lixisenatida (una vez al día) y de exenatida (hasta dos dosis diarias) y puede ser conveniente en pacientes que hayan experimentado previamente una inadecuada adherencia a esos fármacos.

A la vista de los resultados aquí comentados, la eficacia clínica de la semaglutida parece ser dosis-dependiente y superior a la del resto de *ArGLP-1*. La selección adecuada de la dosis de mantenimiento con semaglutida (0,5 mg o 1 mg) deberá basarse en las características y necesidades individuales del paciente, pues a mayores dosis, también parece que el perfil beneficio-riesgo parece empeorar; la dosis más baja puede ser especialmente preferible en los supuestos de adición a otros antidiabéticos o en pacientes que no toleren bien la dosis alta.

En definitiva, semaglutida es un nuevo agonista del receptor del GLP-1, con un efecto farmacológico similar a las funciones fisiológicas de dicha hormona (con la que comparte alto grado de homología) y una eficacia clínicamente relevante y superior al del resto de fármacos del grupo. A falta de conocer las consideraciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS, y sin considerar criterios económicos, es previsible que semaglutida se sitúe como fármaco de primera elección en su grupo terapéutico para el tratamiento de pacientes con DM2, inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio, que no puedan recibir metformina, y como fármaco adicional a otros medicamentos, especialmente si los pacientes tienen problemas de control de peso.

VALORACIÓN

SEMAGLUTIDA

▼ Ozempic® (Novo Nordisk)

Grupo Terapéutico (ATC): A10BJ. FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES EXCLUYENDO INSULINAS. ANÁLOGOS AL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN (GLP-1).

Indicaciones autorizadas: tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio, en monoterapia (cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones) o bien añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

INNOVACIÓN MODERADA ().** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

| Fármaco | Medicamento® | Laboratorio | Año |
|--------------|--------------|-------------------|------|
| Exenatida | Byetta | AstraZeneca | 2008 |
| Liraglutida | Victoza | Novo Nordisk | 2011 |
| Lixisenatida | Lyxumia | Sanofi | 2013 |
| Albiglutida | Eperzan | Glaxo Smith Kline | 2015 |
| Dulaglutida | Trulicity | Lilly | 2015 |

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Ozempic® (semaglutida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/117251002/FT_117251002.pdf
- Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018; 41(2): 258-66. DOI: 10.2337/dc17-0417.
- Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(5): 341-54. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.
- Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(5): 355-66. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.
- Cuéllar Rodríguez S. Diabetes mellitus. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(417): 892-917.
- Cuéllar Rodríguez S. Albiglutida (Eperzan®). *Panorama Actual Med.* 2015; 39(384): 489-95.
- European Medicines Agency (EMA). Ozempic®. European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMA/CHMP/715701/2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Gomez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al. Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed.). 2018; 65(10): 611-24. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.004>
- Kaku K, Yamada Y, Watada H, Abiko A, Nishida T, Zacho J, et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(5): 1202-12. DOI: 10.1111/dom.13218.
- 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. *J Med Chem.* 2015; 58(18): 7370-80. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1834-44.
- Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courreges JP, Lindegaard ML, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016; 39(2): 231-41. DOI: 10.2337/dc15-0165.
- Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarría A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(4): 275-86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.
- Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(6): 2291-301. DOI: 10.1210/jc.2018-00070.
- Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, Yabe D, Abe N, Nishida T, et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(2): 378-88. DOI: 10.1111/dom.13082.

- **Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al.** Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93.
- **Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al.** Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(4): 251-60. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.