



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



Semaglutida: Una solución emergente para la obesidad y la salud metabólica.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2024

Autor: Ghita Belkamel

Modalidad: Revisión bibliográfica sistemática

Tutor/es: Enrique Barrajon Catalan

ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Objetivos.....	15
Metodología.....	15
Resultados.....	17
Discusión.....	31
Conclusión.....	35
Bibliografía.....	36

Resumen

Antecedentes: La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial de alta prevalencia en España y en la mayoría de los países del mundo, la cual ha experimentado un crecimiento alarmante en las últimas décadas. Por esa razón, la OMS ha declarado a la obesidad y al sobrepeso como pandemia. Uno de los tratamientos más eficaces y de actualidad cuando los hábitos de alimentación saludable y de actividad física no son suficientes es el uso de la semaglutida, habitualmente usado para tratar la diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo: Evaluar la posible correlación positiva entre el uso de la semaglutida en el tratamiento de obesidad así como valorar su eficacia.

Metodología y resultados: Se realizó una revisión bibliográfica, consultando las bases de datos MEDLINE (vía Pubmed), Embase, Scopus, Cochrane Library y Web Of Science. La búsqueda, identificación y selección de artículos científicos, obtuvo un resultado de 6 artículos.

Conclusión: Los ensayos indican una asociación positiva entre el uso de semaglutida en colaboración con una intervención en el estilo de vida, y una pérdida de peso sostenida y clínicamente relevante. En cuanto a los efectos secundarios no fueron limitante de momento por lo que se requiere llevar a cabo más investigaciones con el fin de lograr una conclusión sólida.

Palabras clave: Pérdida de peso, Semaglutida, Obesidad.

Abstract

Background: Obesity is a multifactorial chronic disease with a high prevalence in Spain and in most countries in the world, which has experienced alarming growth in the last decades. For this reason, the WHO has declared obesity and overweight as a pandemic. One of the most effective and current treatments when healthy eating habits and physical activity are not enough is the use of semaglutide, usually used to treat type 2 diabetes mellitus.

Objective: To evaluate the possible positive correlation between the use of semaglutide in the treatment of obesity as well as to assess its effectiveness.

Methods and results: A bibliographical review was carried out, consulting MEDLINE (via Pubmed), Embase, Scopus, Cochrane Library and Web Of Science databases. The search, identification and selection of scientific articles, obtained a result of 6 articles.

Conclusion: The trials indicate a positive association between the use of semaglutide in collaboration with a lifestyle intervention, and a sustained and clinically relevant weight loss. As for the side effects, they were not limiting at the moment, so it is necessary to carry out investigations in order to reach a solid conclusion.

Keywords: Weight loss, Semaglutide, Obesity.

Introducción

1. La obesidad , definición y estadísticas

El aumento de la prevalencia de la obesidad en España ha sido un tema de preocupación en los últimos años. Según la Encuesta Europea de Salud en España del año 2020, 16,5% de hombres y un 15,5% de mujeres mayores de edad padecen obesidad, y un 44,9% de hombres y un 30,6% de mujeres padecen sobrepeso, tal y como se muestra en la figura 1⁽¹⁾.

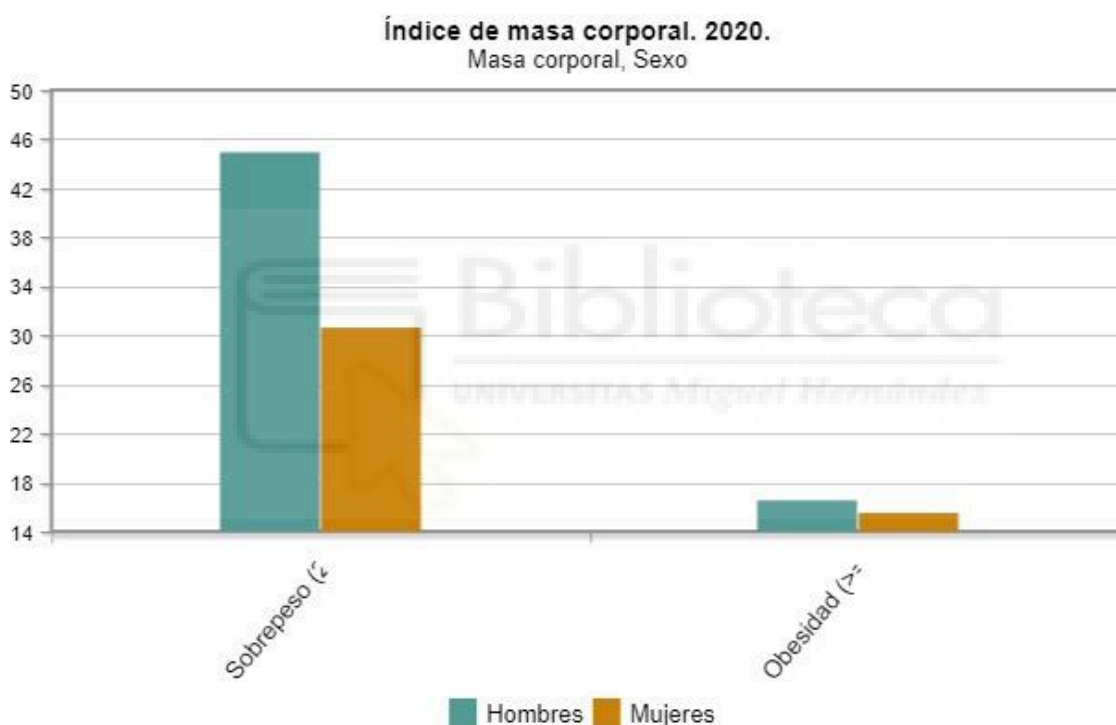


Figura 1: Prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población española en el año 2020 ⁽¹⁾.

Para los adultos españoles, la tasa de obesidad es mayor que la media de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). En España, dos de cada tres hombres tienen sobrepeso y una de cada seis personas tiene obesidad. La OCDE estima que la proporción de adultos con sobrepeso aumentará un 10% más en los próximos 10 años ⁽²⁾.

Factores como la dieta, el estilo de vida sedentario y otros factores socioeconómicos pueden contribuir a este problema de salud pública.

La obesidad es una enfermedad multifactorial que se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud ⁽³⁾. Se clasifica, principalmente, por el índice de masa corporal (IMC, kg/m²), que es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos ⁽⁴⁾.

Según la organización mundial de la salud (OMS), la obesidad se clasifica en base al IMC tal y como se muestra en la tabla 1⁽²⁾:

IMC (kg/m ²)	Estado nutricional
< 18,5	Bajo peso
18,5–24,9	Normo peso
25,0–29,9	Sobrepeso /Pre-obesidad
30,0–34,9	Obesidad Clase I
35,0–39,9	Obesidad Clase II
≥ 40	Obesidad Clase III

Tabla 1: Clasificación de la obesidad según la OMS [Adaptado de ⁽²⁾].

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. A nivel mundial, se ha observado un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que son ricos en grasas y un descenso en la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, los nuevos modos de transporte y la creciente urbanización ⁽⁴⁾.

La obesidad se asocia con distintas complicaciones relacionadas con la salud, entre las que destaca el aumento del riesgo de desarrollar enfermedades

cardiovasculares (CV) y ciertos tipos de cáncer, que son algunas de las principales causas de muerte prematura en estos pacientes. Además, es un factor de riesgo bien establecido para otras afecciones graves que incluyen, entre otras, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, dislipemia, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, incontinencia urinaria, asma y esteatohepatitis no alcohólica ⁽²⁾, tal y como se muestra en la Figura 2 ⁽⁵⁾.

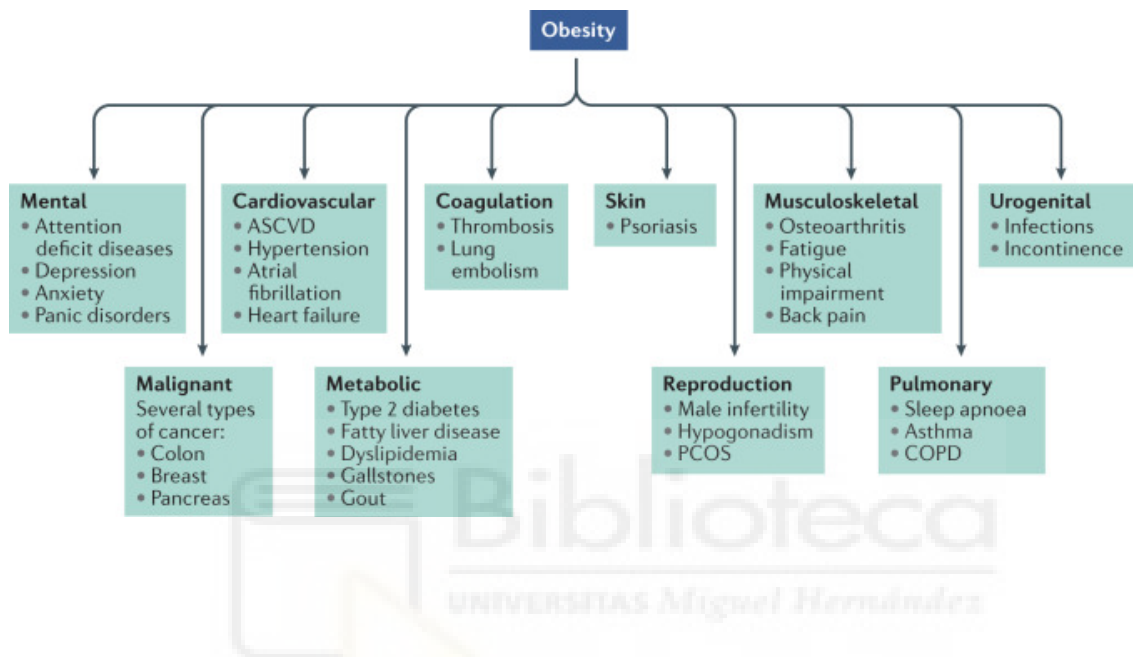


Figura 2: Trastornos metabólicos asociados con la obesidad. [Adaptado de ⁽⁵⁾].

2. Abordajes no farmacológicos de la obesidad

El riesgo de contraer estas enfermedades no transmisibles crece con el aumento del IMC ⁽⁴⁾, por esa razón, es imprescindible actuar para afrontar esta pandemia.

El tratamiento ideal de la obesidad es la prevención. Es fundamental priorizar acciones de salud pública, como el desarrollo de campañas informativas sobre la alimentación en general, y en cuanto a los hábitos alimentarios saludables en particular, así como promover y facilitar la incorporación de actividad física a distintos niveles de actividad ⁽⁶⁾.

El propósito del tratamiento es reducir la grasa corporal al generar, obviamente, un balance energético negativo. Es impredecible que la reducción de la ingesta debe adaptarse individualmente para poder realizar las actividades normales. En el caso de adultos obesos, pueden perder hasta 1000 g al seguir un déficit de 500 a 1000

kcal diarias. Sin embargo, las limitaciones energéticas severas y las dietas muy bajas en calorías, pueden provocar pérdidas de peso más rápidas, pero no aumentan la tasa de éxito a largo plazo en el mantenimiento del peso perdido ⁽⁶⁾.

La efectividad se maximiza al combinar restricción calórica y ejercicio físico, superando el impacto de cualquiera de ambos por separado. Aunque la adición de ejercicio a la dieta incrementa poco la pérdida de peso en las primeras fases, destaca como el componente del tratamiento que más favorece el mantenimiento a largo plazo de la reducción de peso ⁽⁶⁾.

En el momento en el que existen alteraciones importantes de la personalidad o cuadros ansioso-depresivos relevantes, el apoyo psicológico o psiquiátrico desempeña un papel primordial en este caso ⁽⁶⁾.

En relación con la dieta o reequilibrio alimentario, existen enfoques basados en la restricción de ciertos grupos de alimentos, como la dieta paleolítica y el ayuno intermitente. Aquellas que restringen el consumo de nutrientes se dividen, de manera general, en tres grupos distintos ⁽³⁾:

- 1. Ingesta baja o muy baja de grasas (low fat):** Tradicionalmente utilizada para la disminución del riesgo cardiovascular, especialmente al limitar la ingesta de ácidos grasos saturados. Este tipo de dieta tiene buenos resultados a corto plazo, pero no se sostiene a largo plazo ⁽³⁾.
- 2. Ingesta baja en carbohidratos (low carb):** implica limitar la ingesta de azúcares simples, incrementando la de fibra de forma que se inhibe la secreción de ghrelina, siendo más efectiva que la primera opción. Además reduce la síntesis de insulina, como consecuencia disminuye la formación y estimula la pérdida de tejido adiposo. Como variante de esta existe la dieta cetogénica, que a pesar de sus buenos resultados en pérdida de peso y reducción del apetito cuenta con numerosos efectos secundarios ⁽³⁾.
- 3. Dieta mediterránea para pérdida de peso:** habitualmente se usa como dieta de continuación después de un periodo con baja ingesta de carbohidratos o grasas. Se han obtenido buenos resultados a corto y largo plazo y se ha demostrado sus efectos beneficiosos, además de la pérdida de

peso: reducción del riesgo cardiovascular, mejor control de la glucemia y disminución de los biomarcadores inflamatorios ⁽³⁾.

3. Tratamientos farmacológicos para la gestión de la obesidad

Los fármacos representan otra herramienta terapéutica para el tratamiento en el abordaje de la obesidad. Al tratarse del tema central de esta revisión bibliográfica se describirán en detalle más adelante.

A lo largo del tiempo, se han producido cambios significativos en cuanto al tratamiento farmacoterapéutico de la obesidad. La decisión de iniciar un tratamiento con medicamentos se fundamenta en el IMC siendo candidatos aquellos con un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ o $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ y presencia de comorbilidades (2 o más). Los medicamentos contra la obesidad (OMA) contribuyen al manejo del peso cuando se combinan con una dieta hipocalórica y una mayor actividad física ⁽⁷⁾.

En la actualidad, existen cinco medicamentos aprobados para el control crónico del peso: Orlistat (inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales), Liraglutida (LIRA, un análogo acilado humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), Semaglutida (SEMA, con igual mecanismo que la LIRA) y la combinación de Naltrexona y Bupropión (un antagonista de los receptores opioides μ , y un inhibidor débil de la recaptación neuronal de la dopamina y la norepinefrina, respectivamente)⁽²⁾. Cabe destacar también la combinación de Fentermina/Topiramato como otra de las alternativas terapéuticas existentes, pero de mucho menor uso y relevancia. Un sexto medicamento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), es la Setmelanotida (IMCIVREE), si bien su uso está limitado a individuos diagnosticados con uno de tres trastornos genéticos raros específicos, los cuales deben confirmarse mediante pruebas genéticas ⁽⁸⁾.

A continuación en la tabla 2, se recopilarán los medicamentos más importantes contra la obesidad aprobados por la FDA en cuanto a su denominación común internacional (DCI), mecanismo de acción, lugar de acción (diana) y efecto sobre la pérdida de peso ⁽⁹⁾.

Fármaco / DCI	Diana / Lugar de acción	Mecanismo de acción	Efecto
Orlistat	Lipasa pancreática	-Inhibición de la lipasa impidiendo la absorción de lípidos	↓ Absorción calórica
Liraglutida/s emaglutida	Agonista de los receptores GLP-1	- Aumento de secreción de insulina - Inhibición de la secreción de glucagón - Disminución del vaciamiento gástrico -Activación de rutas neuronales anorexígenas - Inhibición de rutas neuronales orexígenas	↑ Saciedad ↓Apetito
Naltrexona-bupropión	Receptor de D, NA y opioides (μ)	-Inhibición de la recaptación de D y NA -Bloqueo del receptor μ - Activación de rutas neuronales anorexígenas	↑ Saciedad ↓Apetito
Fentermina-Topiramato	Agonista del GABA, Dopamina (D) y Noradrenalina (NA) (Sistema Nervioso Central)	-Liberación de serotonina, NA y D -Inhibición de actividad neuronal	↑ Saciedad ↓Apetito

Tabla 2: Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la obesidad, lugar de acción, mecanismo de acción y efecto sobre la pérdida de peso [Adaptado de ⁽⁹⁾].

Estos fármacos tienen diferentes mecanismos de acción que afectan a distintas vías relacionadas con la regulación del peso ⁽⁷⁾.

Una de estas vías es a través del sistema de hormonas incretinas. El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona liberada por el gen del proglucagón en las células L del intestino delgado distal y el colon a raíz de la ingesta oral de nutrientes ⁽⁷⁾.

La unión de esta hormona a sus receptores produce efectos tanto directos como indirectos sobre el metabolismo energético y de la glucosa en órganos periféricos clave⁽⁵⁾. Los receptores de GLP-1 se expresan en tejidos como las células beta pancreáticas, la mucosa gástrica, los riñones, el corazón y el hipotálamo así como en el cerebro ⁽⁷⁾.

La acción de agonistas sobre el receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP1R) activa la liberación y secreción de insulina en estados hiperglucémicos, inhibe la liberación de glucagón en estados normoglucémicos o hiperglucémicos, ralentiza el vaciado gástrico y reduce la ingesta de alimentos, disminuye el comportamiento de recompensa y la palatabilidad (es decir cualidad de ser grato al paladar un alimento) tal como se muestra en la figura 3 ^(5,7).

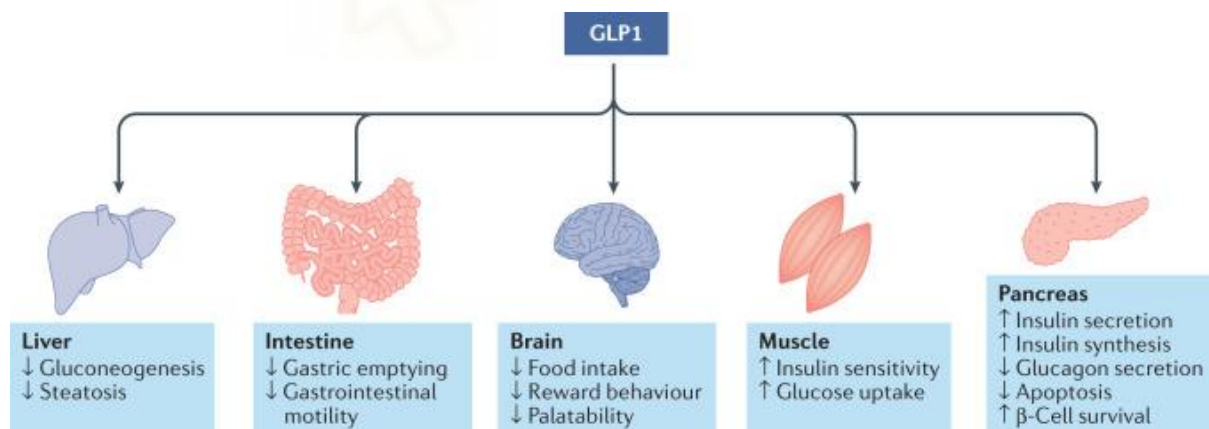


Figura 3: Regulación del peso corporal y metabolismo de la glucosa mediante el agonismo del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP1R) [Adaptado de ⁽⁵⁾].

La vida media del GLP-1 es de 1 a 2 minutos por causa de la degradación de su extremo N-terminal por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Por otro lado, los agonistas sintéticos del GLP-1 (GLP-1 RA) tienen una vida media más larga ya que

se caracterizan por tener una resistencia variable a la degradación enzimática, lo que facilita su uso terapéutico ⁽⁷⁾. Se pueden clasificar según su estructura, duración de acción y modo de administración, como se muestra en la Tabla 3⁽¹⁰⁾.

Parámetro	Clasificación	Compuesto
Clasificación según la duración de la acción	<ul style="list-style-type: none"> -Acción corta (vida media < 12 h) -Acción intermedia (vida media 12-24 h) -Acción prolongada (vida media de 24 h a 1 mes) -Acción continua (vida media > 1 mes) 	<ul style="list-style-type: none"> -Exenatida y Lixisenatida -Liraglutida -ExenatidaLAR,Albiglutida, Semaglutida y Semaglutida administrada por vía oral -TICCA 650
Basado en la estructura	<ul style="list-style-type: none"> -Terapia basada en exendina -Terapia basada en GLP-1 humano 	<ul style="list-style-type: none"> -Exenatida,Exenatida LAR,Lixisenatida -Liraglutida,Dulaglutida, Semaglutida,Semaglutida administrada por vía oral
Según el modo de entrega	<ul style="list-style-type: none"> -Inyección subcutánea -Implante subcutáneo -Implante subcutáneo 	<ul style="list-style-type: none"> -Exenatida,Exenatida LAR,Albiglutida,Lixisenatida,Liraglutida.Semaglutida -TICCA 650 -Semaglutida administrada por vía oral

Tabla 3: Clasificación de los GLP-1 RA según diferentes parámetros [Adaptado de ⁽¹⁰⁾].

Centrándonos en dos de los análogos de GLP-1 de reciente aprobación para el tratamiento de la obesidad tenemos:

Liraglutida 3,0 mg, inyectada por vía subcutánea diariamente, fue el primer agonista de GLP-1 aprobado por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el control del peso crónico ⁽⁷⁾. Su dosis de empleo en el tratamiento de la obesidad es aproximadamente el doble de la dosis más alta empleada en el tratamiento de la diabetes tipo 2 ⁽⁵⁾.

Otro medicamento de esta clase, la semaglutida 2,4 mg una dosis mucho más alta que la registrada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 ⁽⁵⁾ administrada por vía subcutánea una vez a la semana ⁽⁷⁾. Fue aprobada por la FDA en 2021 y EMA en 2022 ⁽¹¹⁾ como complemento de la reducción de la ingesta de calorías y el aumento de la actividad física para el control crónico del peso en adultos con obesidad o sobrepeso ⁽⁶⁾.

Como se ha mencionado anteriormente, la semaglutida (SEMA) forma parte del grupo de fármacos denominados análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1) y por consiguiente presentan el mismo efecto, pero con unas propiedades farmacocinéticas mejoradas, procurando que su acción sea más prolongada y que podría administrarse por vía subcutánea (sc) una vez a la semana, en lugar de sc una vez al día, este análogo tiene una identidad igual al 94 % con el GLP-1 nativo y 3 diferencias estructurales imprescindibles que proporcionan una farmacocinética ampliada tal y como se muestra en la figura 4 ⁽¹⁰⁾.

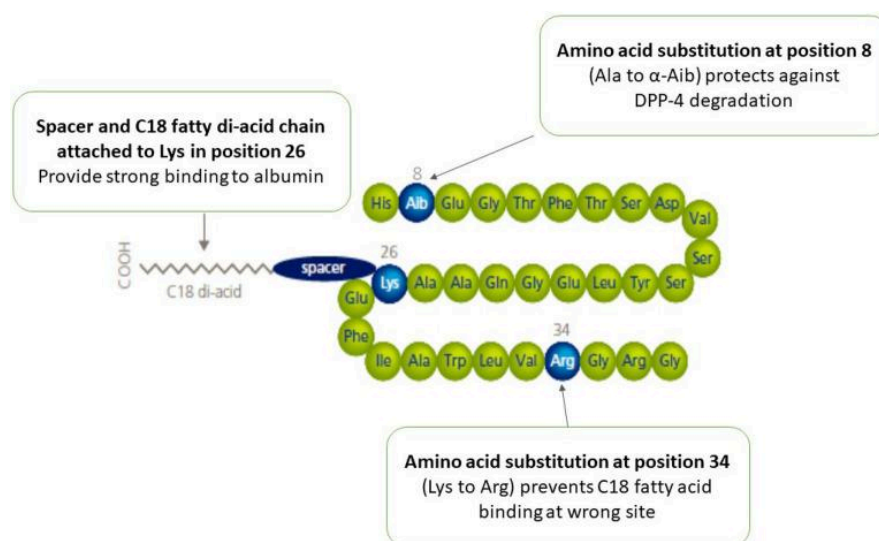


Figura 4: Estructura de semaglutida (formulación subcutánea) [Adaptado de (10)].

1. En la posición 8, la sustitución de Ala por Aib (ácido 2-aminoisobutírico) aumenta la estabilidad frente a la acción enzimática (DPP4).
2. En la posición 26, la unión de un conector y una cadena de diácido C18 proporciona una fuerte unión a la albúmina.
3. En la posición 34, la sustitución de Lys por Arg evita la unión de ácidos grasos C18 en el sitio inadecuado ⁽¹⁰⁾.

A modo de resumen, la SEMA también produce mayores reducciones en los antojos de alimentos y en el hambre, un mejor control de la alimentación y mayor sensación de plenitud y saciedad. Su mecanismo de acción está planteado en la figura 5 ⁽⁷⁾.

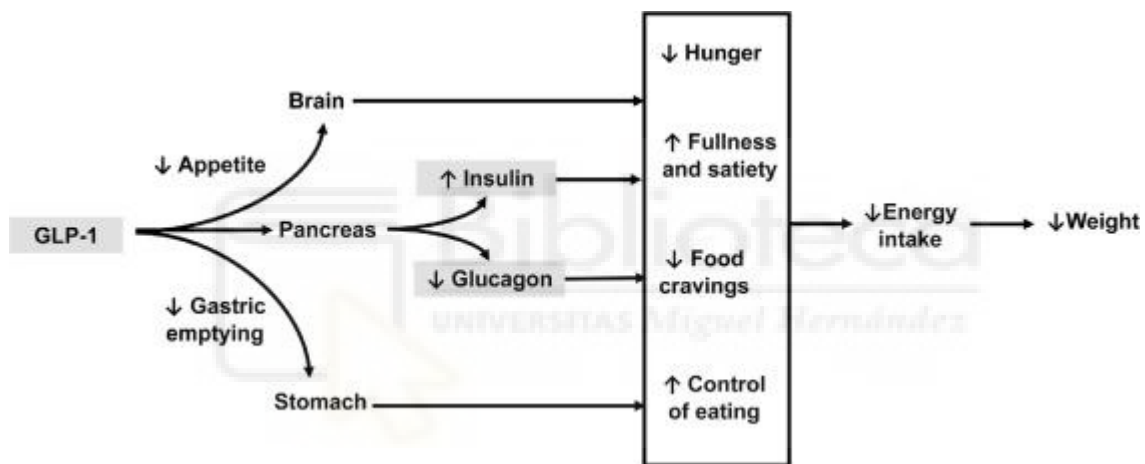


Figura 5: Mecanismos de acción teóricos y empíricamente respaldados de la semaglutida para la obesidad [Adaptado de (7)].

Objetivos

El principal objetivo de este trabajo consiste en revisar los artículos seleccionados mediante una revisión bibliográfica y analizar la actual evidencia sobre el uso de semaglutida como tratamiento de reciente aprobación para la obesidad. Cabe destacar que los objetivos complementarios de este trabajo son la identificación de los estudios más relevantes y novedosos, la valoración de la evidencia científica de los mismos y la obtención de conclusiones en relación con el tema en cuestión .

Metodología

Diseño y obtención de los datos:

En este trabajo se consultaron las siguientes bases de datos para realizar una revisión bibliográfica: MEDLINE (vía PubMed), Embase, Scopus, Cochrane Library y Web of Science (WOS).

Para definir los términos de la búsqueda, se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine (Medical Subject Headings MeSH), considerándose adecuados, tal y como se muestra en la Tabla 4, los siguientes descriptores: “Semaglutide”, “Obesity” y “Weight loss”.

Términos	Descriptores DeCs
Pérdida de peso	Weight Loss
Semaglutida	Semaglutide
Obesidad	Obesity

Tabla 4: Descriptores utilizados para la obtención de resultados en las diferentes bases de datos.

A continuación, se procedió a la búsqueda en las diferentes bases de datos con las ecuaciones de búsqueda y filtros mostradas en la Tabla 5.

Base de datos	Ecuación y filtros
Medline	(((((("semaglutide" [Supplementary Concept]) OR (Ozempic[Title/Abstract])) OR (rybelsus[Title/Abstract])) AND ("Obesity"[Mesh])) AND ("Weight Loss"[Mesh])) OR (Loss, weight[Title/Abstract])) OR (Weight reduction[Title/Abstract]) Filtros : Last 5 years , clinical trial, humans, adult +19 years .
Embase	'body weight loss'/exp AND 'obesity'/exp AND ' semaglutide'/exp Filtros : Last 5 years , clinical trial, adult .
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (semaglutide) AND TITLE-ABS-KEY (weight AND loss) AND TITLE-ABS-KEY (obesity)) Filtros: Last 5 years , clinical trial , humans , adult .
Web of Science	semaglutide (Topic) and obesity (Topic) and weight loss (Topic) Filtros: Last 5 years .
Cochrane	(semaglutide):ti,ab,kw AND (obesity):ti,ab,kw AND (weight loss):ti,ab,kw. Filtros: Last 5 years .

Tabla 5: Tabla de ecuaciones de búsqueda y filtros.

Selección de los artículos:

En la presente revisión sistemática se seleccionaron los artículos de interés siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Como criterios de inclusión, se tuvieron en cuenta los artículos que eran ensayos clínicos, que incluían a sujetos que sufren de obesidad con restricción de edad (adultos), considerando semaglutida como intervención en humanos sin restricción de dosis, frecuencia y duración de la intervención y estar redactados en inglés o en español.

Por otro lado, para los criterios de exclusión, se descartaron los artículos que cumplieran las siguientes características: estudios observacionales, revisiones,

reportes de casos, estudios en animales o en sujetos con otras patologías y artículos inaccesibles.

Finalmente, se evaluó la calidad metodológica mediante la guía CONSORT “The Consolidated Standards of Reporting Trials” (CONSORT) ⁽¹²⁾ es básicamente una lista-guía de los puntos que se consideran críticos (el título y resumen, introducción, métodos, resultados y discusión) y que por tanto deberían incluirse en todo informe o comunicación de un ensayo clínico, y un diagrama para esquematizar el flujo de individuos participantes durante el ensayo con el fin de facilitar su lectura crítica y su interpretación , orientando a los autores, revisores y editores acerca de cómo debe comunicarse este tipo de estudios. Dicha guía consta de 25 ítems para los que cada artículo puntúa “0” si no se cumple el ítem, “1” si lo cumple, “X” en caso de no ser pertinente y “0,5” cada subítem cuando el ítem esté dividido en dos. Los datos de la guía CONSORT fueron recogidos en la tabla 7 con todos los artículos seleccionados.

Los datos recopilados de los distintos ensayos clínicos se resumieron en la tabla 6, recogiendo las siguientes variables: apellido del primer autor, año, diseño, participantes, intervención, duración de la exposición, especies utilizadas y resultado.

Resultados

Se llevaron a cabo búsqueda en las siguientes bases de datos, encontrando el número de trabajos mostrado entre paréntesis: Medline (n=187), Embase(n=104), Scopus(n=459), Web of Science (n=432) y Cochrane Library (n= 189). En conjunto se logró obtener 1371 artículos de estas bases de datos. Por otra parte, se efectuaron búsquedas manuales adicionales que proporcionaron 1 artículo más. A continuación se hizo una revisión de todos los artículos obtenidos, se descartaron 1321 ya que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente y se eliminaron de la misma manera los artículos duplicados, lo que resultó en un total de 24 artículos únicos. Posteriormente, se realizó una segunda selección de los 24 artículos restantes, en la cual se descartaron otros 13 para

obtener al final un total de 6 artículos que cumplieran con los criterios establecidos y fueron incluidos para su análisis en la siguiente revisión sistemática. En la Figura 6 se muestra el diagrama de flujo de la selección de trabajos basado en el método PRISMA. La información de los artículos seleccionados finalmente se muestra en la Tabla 6.

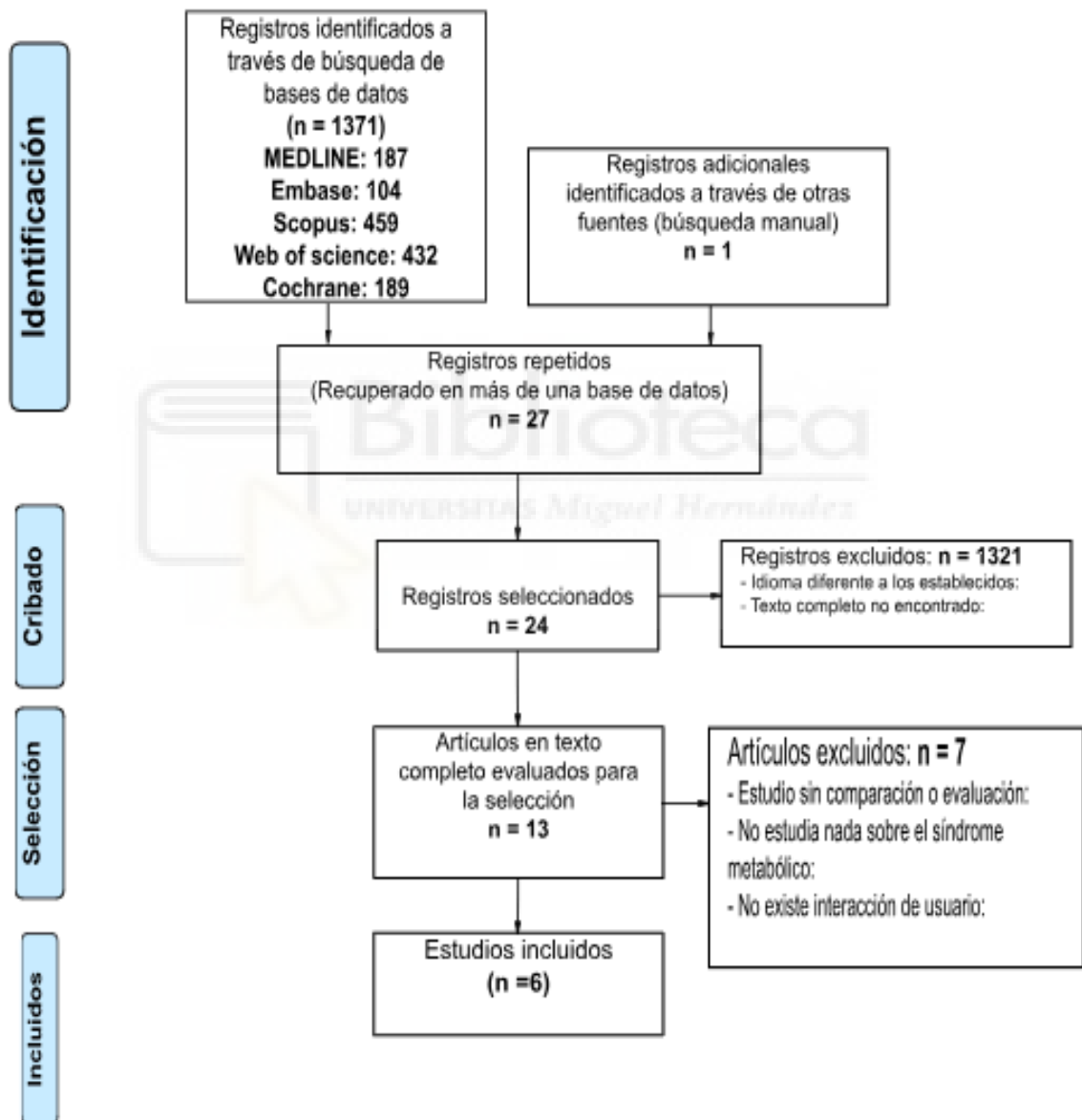


Figura 6: Diagrama de flujo. Modificación de la versión de la Declaración PRISMA⁽¹³⁾.

Autor, año	Tipo de estudio	País	Participantes/Edad	Intervención realizada	Periodo	Resultados obtenidos
Wilding (2021) ⁽¹⁴⁾	EC doble ciego aleatorizado y controlado	16 países de Asia, Europa, América del Norte y América del Sur	1961 pacientes (edad media de 46 años) Grupo Semaglutida: n=1306 (955 ♀ y 351 ♂) Grupo Placebo: n=655 (498 ♀ y 157 ♂)	2,4 mg/semana de semaglutida por vía subcutánea	68 semanas	Reducción sostenida y clínicamente relevante del peso corporal.
Rubino (2021) ⁽¹⁵⁾	EC doble ciego aleatorizado y controlado	10 países	803 pacientes (edad media 46 años) Grupo semaglutida: n=535 (429 ♀ y 106 ♂) Grupo placebo: n=268 (205 ♀ y 63 ♂)	2,4 mg/semana de semaglutida por vía subcutánea	68 semanas (20 semanas hasta cambiar a placebo)	Pérdida de peso continua
Rubino (2022) ⁽¹⁶⁾	EC aleatorizado y abierto	EE.UU	338 pacientes (edad media 49 años) Grupo semaglutida: n=126 (102 ♀	2,4 mg/semana de semaglutida por vía	68 semanas	Pérdida de peso significativamente mayor

			y 24 ♂) Grupo liraglutida n=127 (97 ♀ y 30 ♂) Grupo placebo: n=85 (66 ♀ y 19 ♂)	subcutánea vs 3,0 mg/día de liraglutida por vía subcutánea		
Davies (2021) ⁽¹⁷⁾	EC doble ciego aleatorizado con doble simulación y controlado	12 países de Europa, América del Norte, América del Sur, Medio Oriente, Sudáfrica y Asia	1210 pacientes (edad media 55 años) Grupo semaglutida(2,4mg) : n=404 (223 ♀ y 181 ♂) Grupo semaglutida (1,0mg) n=403 (203♀ y 200 ♂) Grupo placebo: n=403 (190 ♀ y 213 ♂)	2,4 mg/semana de semaglutida por vía subcutánea vs 1,0 mg/semana de semaglutida por vía subcutánea	68 semanas	Pérdida de peso corporal clínicamente significativa
Garvey (2022) ⁽¹⁸⁾	EC doble ciego, controlado y aleatorizado	5 países (Canadá, Italia, Hungria, España y	304 pacientes (edad media 47,3 años) Grupo semaglutida: n=152 (123 ♀ y 29 ♂) Grupo placebo:	2,4 mg/semana de semaglutida por vía subcutánea	104 semanas	Pérdida de peso sustancial y sostenida

		Estados Unidos)	n=152 (113 ♀ y 39 ♂)			
Wadden (2021) ⁽¹⁹⁾	EC doble ciego, aleatorizado y paralelo	EE.UU	611 pacientes (edad media 46 años) Grupo semaglutida: n=407 (315 ♀ y 92 ♂) Grupo placebo: n=204 (180 ♀ y 24 ♂)	2,4 mg/semana de semaglutida por vía subcutánea	68 semanas	Pérdida de peso significativa

EC: Ensayo clínico

Tabla 6: Tabla con las características principales de los artículos seleccionados.

Según lo descrito en la tabla 6, los estudios analizados tienen una procedencia heterogénea, 2 de ellos fueron realizados en EE.UU ^(16,19), el de Wilding et al ⁽¹⁴⁾ en 129 sitios en 16 países de Asia, Europa, América del Norte y América del Sur.

Por otra parte el estudio de Rubino et al ⁽¹⁵⁾ se hizo en 10 países sin especificarlos, mientras que el estudio de Davies et al ⁽¹⁷⁾ se realizó en 149 clínicas ambulatorias en 12 países de Europa, América del Norte, América del Sur, Medio Oriente, Sudáfrica y Asia, y por último el estudio de Garvey et al ⁽¹⁸⁾ se llevó a cabo en 41 sitios en cinco países (Canadá, Italia, Hungría, España y Estados Unidos).

Es importante mencionar que los estudios se publicaron en fechas bastante recientes de manera que casi todos son del 2021 ^(14,15,17,19) menos los estudio de rubino et al ⁽¹⁶⁾ y Garvey et al ⁽¹⁸⁾ que fueron publicados en el 2022 siendo este último el más actual.

La totalidad de los estudios incluidos en el trabajo fueron ensayos clínicos realizados en humanos, siendo 3 de ellos controlados, aleatorizados y de doble ciego ^(14,15,18), uno aleatorizado y abierto ⁽¹⁶⁾, otro ⁽¹⁷⁾ doble ciego aleatorizado con doble simulación y controlado y el último doble ciego, aleatorizado y paralelo ⁽¹⁹⁾.

En cuanto a la intervención, ha sido en 3 de ellos 2,4 mg/semana de SEMA por vía subcutánea frente a placebo ^(14,18,19), también era el caso del ensayo de Rubino et al ⁽¹⁵⁾ con la única diferencia de que en este hubo antes un período de preinclusión de 20 semanas con SEMA subcutánea, 2,4 mg una vez por semana para todos los participantes.

Por otro lado, en el estudio de Rubino et al ⁽¹⁶⁾ se comparó 2,4 mg/semana de SEMA por vía subcutánea con 3,0 mg/día de LIRA por vía subcutánea y en el estudio de Davies ⁽¹⁷⁾ se examinó la administración 2,4 mg/semana de SEMA por vía subcutánea vs 1,0 mg/semana de SEMA por vía subcutánea, más una intervención en el estilo de vida en todos los estudios ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

Todos los estudios elegidos ^(14-17,19) tuvieron un intervalo de tiempo de 68 semanas menos el estudio de Garvey et al ⁽¹⁸⁾ que tuvo una duración de 2 años (104

semanas) con el fin de evaluar el efecto de la semaglutida a largo plazo sobre el peso corporal y los factores de riesgo cardiometabólico. Todos los estudios contaron con 7 semanas adicionales sin tratamiento para evaluar la seguridad.

Respecto a los participantes integrados, en todos los casos tenían 18 años o más con edad media entre 46 ^(14,15,19) y 55 ⁽¹⁷⁾ años y fueron hombres y mujeres con uno o más intentos dietéticos fallidos para perder peso y un IMC de 30 o más o un IMC de 27 o más y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, sin diabetes en todos los estudios ^(14-16,18,19) menos el de Davies et al ⁽¹⁷⁾ donde la detección de diabetes tipo 2 al menos 180 días antes de la evaluación era un criterio de elección. Los tamaños muestrales manejados en los diferentes ensayos son muy variables entre 304 ⁽¹⁹⁾ y 1961 ⁽¹⁴⁾.

La calidad evaluada de los artículos a través de la guía CONSORT ⁽¹²⁾ se muestra en la tabla 7, se aprecian valores que van desde el 74 % al 90 %.

Biblioteca
UNIVERSIDAD Miguel Alemán

Tabla de evaluación de calidad mediante la guía CONSORT

Referencia	Puntuación de cada ítem																									Total	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		
Wilding (2021) ⁽¹⁴⁾	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0,5	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	18,5	74
Rubino (2021) ⁽¹⁵⁾	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20,5	82
Rubino (2022) ⁽¹⁶⁾	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	21,5	86
Davies (2021) ⁽¹⁷⁾	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	22,5	90
Garvey (2022) ⁽¹⁸⁾	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	0	1	1	1	21	84
Wadden (2021) ⁽¹⁹⁾	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0	0,5	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	0	20	80

Tabla 7: Evaluación de la calidad de los estudios mediante la guía CONSORT ⁽¹²⁾.

En el caso de esta revisión bibliográfica, se enfocará en los ensayos clínicos tipo STEP para abordar el tema de SEMA, siendo STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity).

El ensayo de Wilding et al ⁽¹⁴⁾, comprendió a 1961 participantes con obesidad/sobrepeso, sin diabetes que fueron asignados al azar (2:1) a inyecciones una vez a la semana con 2,4 mg de SEMA o placebo, ambos como complemento de la intervención en el estilo de vida ⁽¹⁴⁾.

Después de 68 semanas, en cuanto a los resultados, el cambio de peso medio estimado fue de -14,9% con 2,4 mg de SEMA, en comparación con -2,4% con placebo. Aparte de medidas del peso como criterios de valoración se utilizó la circunferencia de la cintura (-13,54 cm con SEMA frente a -4,13 cm con placebo) y el, IMC (-5,54 kg/m² con SEMA frente a -0,92 kg/m² con placebo). También se observaron efectos beneficiosos a favor de la SEMA con respecto a los cambios en la hemoglobina glucosilada, la glucosa plasmática en ayunas, la proteína C reactiva (PCR), los niveles de lípidos en ayunas y presión arterial sistólica y diastólica debido al descenso en comparación con el placebo ⁽¹⁴⁾.

Además, como criterios de valoraciones evaluados en la población general :

- Principales: el 86,4% de los participantes del grupo de SEMA perdieron al menos el 5% de su peso corporal inicial frente al 31,5% de pacientes tratados con placebo.
- Secundarios confirmatorios: el 69,1% perdió el 10% o más con SEMA, frente al 12% con placebo y el 50,5% perdió el 15% o más con SEMA frente al 4,9% con placebo.
- Secundarios de apoyo: el 32,0% perdió 20% o más con SEMA frente al 1,7% con placebo ⁽¹⁴⁾.

Cabe especificar que se notificaron efectos adversos tanto para el grupo de placebo que para el grupo de SEMA pero con mayor prevalencia en este último, por lo que más participantes en el grupo de SEMA que en el grupo de placebo (7,0% frente a 3,1%) interrumpieron el tratamiento ⁽¹⁴⁾.

Los efectos adversos de mayor frecuencia que se detectaron, fueron los trastornos gastrointestinales (típicamente náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento), dolor de cabeza, dispepsia, dolor abdominal, luego hubo casos de trastornos hepatobiliares, trastornos relacionados con la vesícula biliar (principalmente colelitiasis). En cuanto a la incidencia de neoplasias benignas y malignas, no hubo diferencia entre los grupos. Por último, se detectaron 3 casos de pancreatitis aguda leve en el grupo de SEMA. En conclusión las náuseas y la diarrea fueron los eventos adversos más comunes con SEMA eran transitorios y de gravedad leve a moderada y se resolvieron con el tiempo ⁽¹⁴⁾.

A diferencia del ensayo de Wilding et al ⁽¹⁴⁾, el ensayo de Davies et al ⁽¹⁷⁾ comprendió a 1210 participantes con obesidad/sobrepeso que también padecían diabetes tipo 2 (HbA1c 7-10%) asignados al azar (1:1:1) a tratamiento con SEMA sc una vez a la semana 2,4 mg o 1,0 mg (el nivel de dosis que se usa para tratar la diabetes mellitus tipo 2) o placebo, todos con intervención en el estilo de vida ⁽¹⁷⁾.

Los resultados obtenidos a las 68 semanas muestran que el cambio de peso medio fue -9,6% con SEMA 2,4 mg frente a -3,4 % con placebo, y para semaglutida 1,0 mg -7,0%. Cabe mencionar que hubo una reducción en la circunferencia de la cintura (-9,4 cm con 2,4 mg de SEMA frente a -6,7 cm con 1,0 mg de SEMA y - 4,5 cm con placebo) y el, IMC (-3,5 kg/m² con 2,4 de SEMA frente a -2,5 kg/m² con 1,0 mg de SEMA y -1,3 kg/m² placebo). También se observaron mejoras en el perfil lipídico y los marcadores inflamatorios, PCR y disminución tanto de la presión arterial sistólica y diastólica a favor de los pacientes tratados con 2,4 mg de SEMA . Como los pacientes del estudio eran diabéticos tipo 2, es importante mencionar que hubo una mejoría debido a la disminución Hb1Ac (hemoglobina glicosilada) la cual ha sido muy parecida en el caso de 2,4 mg y 1,0 mg de SEMA (-1,6% y -1,5%) frente a -0,4% con placebo, en cuanto a la glucosa plasmática en ayunas hubo una reducción (- 2,1 mmol/L con 2,4 mg de SEMA frente a -1,8 mmol/L con 1,0 mg de SEMA y - 0,1 mmol/ L con placebo) ⁽¹⁷⁾.

Como criterios de valoración adicionales evaluados en la población del estudio, se incluyeron:

- Principales: el 68,8% de los participantes del grupo de 2,4 mg de SEMA perdieron al menos el 5% de su peso corporal inicial frente al 57,1% con 1,0 mg de SEMA y 28,5% con placebo.
- Secundarios confirmatorios: el 45,6% perdió el 10% o más con 2,4 mg SEMA, frente al 28,7% con 1,0 mg de SEMA y 8,2% con placebo y el 25,8% perdió el 15% o más con 2,4 mg SEMA, frente al 13,7% con 1,0 mg de SEMA y 3,2% con placebo.
- Secundarios de apoyo: el 13,1% perdió el 20% o más con 2,4 mg SEMA, frente al 4,7% con 1,0 mg de SEMA y 1,6% con placebo ⁽¹⁷⁾.

Al igual que el ensayo de Wilding et al ⁽¹⁴⁾, los trastornos gastrointestinales fueron los eventos notificados con mayor frecuencia siendo los más comunes (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento) que en su mayoría fueron transitorios y de gravedad leve a moderada, y la mayor parte de los pacientes se recuperaron con el tiempo y continuaron con el ensayo. La única diferencia es que en este ensayo se comparó entre SEMA 2,4 mg, SEMA 1,0 mg con placebo y se concluyó que al igual que la SEMA 2,4 mg, la SEMA 1,0 mg produjo los mismos efectos adversos pero con menor frecuencia como es el caso de los trastornos gastrointestinales (63.5% para el grupo de SEMA 2,4 mg frente al 57.5% en el grupo de SEMA 1,0 mg frente al 34.3% en el grupo de placebo) ⁽¹⁷⁾.

El ensayo de Wadden et al ⁽¹⁹⁾ en cuanto a la intervención y participantes, presenta gran parecido con el ensayo de Wilding et al ⁽¹⁴⁾, siendo el único cambio el empleo de un régimen de terapia conductual intensiva más estricto mediante cambios agresivos y controlados en el estilo de vida. Al comparar los resultados de los dos ensayos podemos deducir que la intervención tan estricta en el estilo de vida no proporciona un cambio radical ya que los resultados obtenidos son similares ⁽¹⁹⁾.

El propósito del ensayo de Rubino et al ⁽¹⁵⁾ fue cuantificar el potencial de la SEMA en el mantenimiento de la pérdida de peso junto con una intervención en el estilo de vida. Para eso, durante el periodo de preinclusión (las 20 primeras semanas) los 902 participantes con obesidad/sobrepeso sin diabetes fueron tratados con 2,4 mg de SEMA. De ellos, solo 803 participantes completaron este periodo obteniendo una

pérdida de 10,6% luego se asignaron al azar para continuar con SEMA o placebo ⁽¹⁵⁾.

Después de 48 semanas es decir a la semana 68, el cambio de peso medio estimado fue -7,9% con 2,4 mg de SEMA, en comparación con +6,9% con placebo. Por lo tanto el grupo de SEMA perdió aún más peso mientras que el grupo de placebo ganó peso. Aparte de medidas del peso como criterios de valoración se utilizó la circunferencia de la cintura (-6,4 cm con SEMA frente a +3,3 cm con placebo) y el IMC (-2,6 kg/m² con SEMA frente a +2,2 kg/m² con placebo) ⁽¹⁵⁾.

A partir de la semana 20, y hasta la semana 68, la presión arterial sistólica permaneció estable con semaglutida continuada y aumentó significativamente con placebo, mientras que no hubo cambios en la presión arterial diastólica en ninguno de los grupos de tratamiento, en cuanto a la hemoglobina A1c y la glucosa plasmática en ayunas y el perfil lipídico se observó resultados positivos en favor a la SEMA en frente al placebo ⁽¹⁵⁾.

Además, como criterios de valoración adicionales evaluados en la población del estudio, se incluyeron:

- Principales: el 88,7% de los participantes del grupo de SEMA perdieron al menos el 5% de su peso corporal inicial frente al 47,6% con placebo.
- Secundarios confirmatorios: el 79,0% perdió el 10% o más con SEMA, frente al 20,4% con placebo y el 63,7% perdió el 15% o más con SEMA frente al 9,2% con placebo.
- Secundarios de apoyo: el 39,6% perdió 20% o más con SEMA frente al 4,8% con placebo ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a los efectos adversos, tanto en el periodo de preinclusión como el período aleatorizado, los trastornos del tracto gastrointestinal se notificaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con SEMA continuada que con placebo (41,9% frente a 26,1%, respectivamente). La gran parte de los eventos gastrointestinales fueron de gravedad leve a moderada y la mayoría de los participantes se recuperaron sin interrumpir el tratamiento ⁽¹⁵⁾.

El ensayo de Garvey et al ⁽¹⁸⁾, se considera como el estudio de mayor duración 2 años (104 semanas) en el que participaron 304 adultos con obesidad/sobrepeso y sin diabetes. Su objetivo fue estudiar los efectos de 2,4 mg de SEMA con intervención conductual sobre el peso corporal y el riesgo cardiometabólico a largo plazo ⁽¹⁸⁾.

Después de 104 semanas, en cuanto a los resultados, el cambio de peso medio estimado fue -15,2% con 2,4 mg de SEMA, en comparación con -2,6% con placebo. Cabe mencionar que hubo una disminución del peso corporal del grupo SEMA de manera continua hasta la semana 68 luego subió un poco para volver a bajar y estabilizarse hasta la semana 104. Además de las medidas del peso, como criterios de valoración, se utilizó la circunferencia de la cintura (-14,4 cm con SEMA frente a -5,2 cm con placebo) y el IMC (-5,9 kg/m² con SEMA frente a -1,6 kg/m² con placebo). También se observaron efectos beneficiosos a favor de la SEMA con respecto a los cambios en la hemoglobina glucosilada, la glucosa plasmática en ayunas, la proteína C reactiva (PCR), los niveles de lípidos en ayunas y presión arterial sistólica y diastólica en comparación con el placebo ⁽¹⁸⁾.

Además, como criterios de valoración adicionales evaluados en la población del estudio, se incluyeron:

- Principales: el 77,1% de los participantes del grupo de SEMA perdieron al menos el 5 % de su peso corporal inicial frente al 34,4% con placebo.
- Secundarios confirmatorios: el 61,8% perdió el 10% o más con SEMA, frente al 13,3% con placebo y el 52,1% perdió el 15% o más con SEMA frente al 7,0% con placebo.
- Secundarios de apoyo: el 36,1% perdió 20% o más con SEMA frente al 2,3% con placebo ⁽¹⁸⁾.

Entre los participantes con una evaluación en la semana 104 del estado glucémico: De los participantes con prediabetes al inicio del estudio (79,7%) tratados con SEMA revirtieron a normoglucemia en comparación con (37,0%) participantes que recibieron placebo ⁽¹⁸⁾.

De los participantes con normoglucemia al inicio del estudio (1,4%) tratados con SEMA tuvieron prediabetes en la semana 104, en comparación con (13,0%) participantes que recibieron placebo ⁽¹⁸⁾.

Ningún participante en el grupo de SEMA y tres en el grupo de placebo tenían diabetes tipo 2 en la semana 104 (uno tenía normoglucemia al inicio y dos tenían prediabetes al inicio) ⁽¹⁸⁾.

En cuanto a los participantes con cambios en el uso de medicamentos hipolipemiantes y antihipertensivos según los datos proporcionados en el ensayo se puede decir que el uso de SEMA tuvo un efecto positivo ⁽¹⁸⁾.

Como se mencionó anteriormente, los trastornos gastrointestinales han sido los efectos adversos de mayor frecuencia, más en el grupo tratado con SEMA que con placebo, en su mayoría fueron leves a moderados y transitorios ⁽¹⁸⁾.

En el ensayo de Rubino et al ⁽¹⁶⁾, se comparó la eficacia tanto de la SEMA como LIRA, el que 338 adultos que fueron asignados al azar a 2,4 mg de SEMA sc una vez a la semana o 3,0 mg de LIRA sc una vez al día; ambos se compararon con placebo y se administraron como complemento de una intervención en el estilo de vida ⁽¹⁶⁾.

Tras las 68 semanas, en cuanto a los resultados, el cambio de peso medio estimado fue -15,8% con SEMA y de -6,4% con LIRA, en comparación con -0,5% con SEMA-placebo y -3,2% con LIRA-placebo. Aparte de medidas del peso como criterios de valoración se utilizó la circunferencia de la cintura (-13,2 cm con SEMA frente a -6,6 cm con LIRA) y en cuanto al resto de los parámetros metabólicos se observó mayores efectos beneficiosos a favor de la SEMA que la LIRA con respecto a los cambios en la hemoglobina glucosilada, la glucosa plasmática en ayunas, la proteína C reactiva (PCR), los niveles de lípidos en ayunas y presión arterial sistólica y diastólica ⁽¹⁶⁾.

En cuanto a los resultados:

- Secundarios confirmatorios: Las proporciones de participantes que redujeron su peso en un 10% o más, 15% o más y 20% o más fueron 70,9%, 55,6% y 38,5% con SEMA y 25,6%, 12,0% y 6,0% con LIRA.
- Exploratorios: participantes que lograron una pérdida de peso del 5% o más fueron 87,2% con SEMA, 58,1% con LIRA y 29,5% con placebo ⁽¹⁶⁾.

Respecto a los efectos secundarios no hay diferencias destacables ya que en cuanto a los efectos adversos gastrointestinales fueron informados por el 84,1% con SEMA y el 82,7% con LIRA. El porcentaje de participantes que interrumpieron el tratamiento por cualquier motivo fueron del 13,5 % con SEMA y del 27,6 % con LIRA, en el caso de LIRA justo al aumentar la dosis, y por último, cabe mencionar que hubo más efectos adversos relacionados con la psiquiatría en el grupo tratado con LIRA que con SEMA o placebo ⁽¹⁶⁾.

Por último, en todos los ensayos clínicos anteriormente desarrollados de 68 o 104 semanas de tratamiento con SEMA 2,4 mg, se noto que hay un periodo en el que se detiene la pérdida de peso, se produce un ligero aumento y luego se estabiliza de nuevo⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

Discusión

Los artículos seleccionados en esta revisión bibliográfica evaluaron la eficacia de la semaglutida con una dosis de 2,4 mg por vía subcutánea como opción terapéutica de reciente aprobación para tratar la obesidad y como complemento de la intervención en el estilo de vida (reequilibrio alimentario y actividad física). En los estudios anteriormente mencionados, hubo una comparación de SEMA 2,4 mg con placebo^(14,15,18,19) y en el estudio de Davies et al ⁽¹⁷⁾ se comparó la SEMA (2,4 mg) con SEMA (1,0 mg), la dosis que se usa habitualmente para tratar la DM2. Luego en el estudio de Rubino et al ⁽¹⁶⁾ se comparó la SEMA con otro agonista de GLP-1 (LIRA), el cual fue el primero en ser aprobado para este trastorno metabólico. El parámetro principal de medición en todos estos ensayos clínicos fue el cambio de peso medio tras el tratamiento. En cuanto a la metodología de los estudios es buena ya que las puntuaciones de la guía CONSORT ⁽¹²⁾ con una media de 82,67% (20.66 puntos) es alta, siendo 25 puntos el máximo que se puede sacar al responder a las preguntas de la guía.

En relación a la SEMA, todos los resultados especificados anteriormente demostraron que efectivamente la SEMA como complemento de la intervención en el estilo de vida produjo una disminución notable y clínicamente relevante del peso corporal de forma continua además de mejorar los factores de riesgo cardiometabólico, incluidas reducciones en la circunferencia de la cintura, la presión arterial, los niveles de hemoglobina glucosilada y los niveles de lípidos; una mayor disminución desde el inicio en la proteína C reactiva, un marcador de inflamación⁽¹⁴⁻¹⁹⁾, sin olvidar de la mejoría del funcionamiento físico, según lo evaluado por SF-36 (36-item Short Form Health Survey) e IWQOL-Lite-CT (the Impact of Weight on Quality of Life–Lite Clinical Trials Version) ^(14,15,17,19) .

Cabe mencionar que con la comparación de SEMA entre las dosis de 2,4 mg y 1,0 mg demostró que hubo una disminución muy similar en los niveles de la hemoglobina glucosilada, que el aumento de las dosis no conlleva un aumento de los efectos secundarios ya que eran muy similares, y como principal ventaja del uso de una dosis de 2,4 mg con respecto a la de 1,0 mg ha sido que los pacientes pudieron disminuir las dosis de la medicación concomitante que tomaban para el

tratamiento de la DM2 y así evitar las interacciones o contraindicaciones, y en el mejor de los casos dejaban de tomarla. Por otro lado se corroboró que la SEMA (2,4 mg) tuvo un rol fundamental en evitar o retrasar la aparición de eventos cardiovascular debido a la disminución del riesgo cardiovascular ⁽¹⁷⁾.

Por otra parte, anteriormente se pensaba que dietas muy estrictas y controladas con mucha actividad física eran lo más determinante para un mejor control de peso pero con el ensayo de Wadden et al ⁽¹⁹⁾ se demostró que no era indispensable una intervención en el estilo de vida tan estricta ya que la diferencia de peso que se alcanzó no era muy relevante ⁽¹⁹⁾.

En el ensayo de Rubino et al ⁽¹⁵⁾, los resultados obtenidos fueron de mucha importancia ya que evaluaron los efectos de dejar de tomar la SEMA demostrando que la obesidad de verdad es una enfermedad crónica y recurrente que requiere un tratamiento de larga duración ⁽¹⁵⁾, lo cual se corroboró en el ensayo de Garvey et al ⁽¹⁸⁾, que duró 104 semanas y en el cual se demostró que SEMA produjo un efecto positivo en los participantes con cambios en el uso de medicamentos hipolipemiantes y antihipertensivos y una pérdida de peso sostenida a lo largo del ensayo ⁽¹⁸⁾.

En cuanto a la comparación de seguridad y eficacia entre SEMA y LIRA, el ensayo de Rubino et al ⁽¹⁶⁾ permitió ver las diferencias y las fortalezas de una frente a la otra, ya que los dos son agonistas de GLP-1. Lo primero que resaltó en este estudio fue que los dos se administraron por vía subcutánea con una diferencia de dosis con SEMA 2,4 mg/semana y con LIRA 1,0 mg/día y es un criterio muy importante en cuanto a la adherencia terapéutica. Con los resultados anteriormente especificados, la SEMA se considera más eficaz ya que proporciona una mayor pérdida de peso con casi los mismos efectos adversos a excepción de los efectos secundarios provocados por la psiquiatría principalmente los episodios de insomnia que son más pronunciados en el caso de LIRA ⁽¹⁶⁾.

Ahora bien, con todos los ensayos clínicos anteriormente detallados, se destacó que los efectos adversos de mayor frecuencia han sido los relacionados con los trastornos gastrointestinales especialmente ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾, por lo que puede causar

deshidratación y en algunos casos de muy poca frecuencia dar lugar a deterioro de la función renal ⁽²¹⁾. Sin embargo cabe destacar que la SEMA puede causar efectos adversos de distintas frecuencias :

- Muy frecuentes : cefalea, vómitos, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, fatiga.
- Frecuentes : Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 , sola o con su uso concomitante con insulina o sulfonilurea, mareo , Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia, eructos, flatulencia , distensión abdominal, colelitiasis, pérdida de cabello especialmente al aumentar las dosis y por último, reacciones de alergia en el lugar de inyección.
- Poco frecuentes : hipotensión, hipotensión ortostática, aumento de la frecuencia cardíaca, pancreatitis aguda , y el aumento de la amilasa.
- Raras: angioedema y reacción anafiláctica ⁽²¹⁾.

No obstante, se desconocen los efectos adversos a largo plazo por la administración crónica de SEMA a la dosis de mantenimiento de 2,4 mg.

Por causa de la escasez de los ensayos clínicos sobre el tema, hay poblaciones al que no se le recomienda el tratamiento con SEMA ya que todavía no han sido estudiadas y por lo tanto no se puede asegurar su eficacia y seguridad como es el caso de pacientes tratados con otros productos para el control de peso, con diabetes tipo 1, con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). Luego, hay pacientes a los que se le recomienda el uso de SEMA pero con precaución como los pacientes de 75 años o más, con insuficiencia hepática leve o moderada, enfermedad inflamatoria intestinal, o con gastroparesia diabética⁽²¹⁾.

Como está bien reflejado en los ensayos anteriormente analizados, el aumento de la dosis semanalmente administrada se hace gradualmente empezando con una dosis de 0,25 mg luego se aumenta cada 4 semanas hasta llegar a los 2,4 mg , pero en el caso de dosis olvidada, se puede administrar como máximo hasta los 5 días ya que si se retrasa aún más habrá que esperar hasta la siguiente toma en el día

programado y en ningún caso administrar el doble de dosis para compensar la dosis olvidada ⁽²¹⁾.

En fin, para el control del peso. ¿ Los hábitos alimenticios saludables y la actividad física pueden ser reemplazados por los medicamentos ? La respuesta es no, como está razonado en esta revisión, los medicamentos para el control de peso son eficaces al combinarlos con un buen cambio en el estilo de vida , su eficacia es debida a sus concomitantes efectos.

Hay veces, en el que los pacientes no llegan a perder el peso esperado o para evitar la recuperación del peso perdido con otros tratamientos, y siempre con la aprobación de un médico se puede recurrir a dispositivos para perder el peso los cuales han sido de reciente aprobación tal como:

1. El sistema de balón gástrico.
2. El sistema de estimulación eléctrica.
3. El sistema de vaciado gástrico.⁽²²⁾

Por último, en los adultos que tienen un índice de masa corporal (IMC) de 40 o más o un IMC de 35 o más con un problema de salud grave relacionado con la obesidad (como apnea del sueño , DM2 o enfermedad del corazón) o un IMC de 30 o más con diabetes tipo 2 que es difícil de controlar con tratamientos farmacológicos y cambios en el estilo de vida, está la opción de la cirugía bariátrica que consiste en hacer cambios en el aparato digestivo .Hay de varios tipos , las más comunes son manga gástrica, derivación gástrica, banda gástrica ajustable y otra que se hace con menos frecuencia, la derivación biliopancreática con cruce duodenal ⁽⁸⁾.

Este tipo de cirugías tiene como ventajas, ayudar al paciente a perder peso y mejorar muchos problemas de salud relacionados con la obesidad como: diabetes tipo 2, presión arterial alta, enfermedad del corazón, incontinencia urinaria, dolor de rodilla, cadera u otro tipo de dolor corporal, mejorar su calidad de vida y su estado de ánimo.Y en cuanto a sus efectos adversos, la cirugía para adelgazar podría provocar: sangrado, infecciones, diarrea, coágulos de sangre que pueden ir de las piernas hasta los pulmones o al corazón ⁽⁸⁾.

Limitaciones :

El número de ensayos estudiados en la presente revisión es reducido, debido a que es un tema de actualidad y muy novedoso que ha generado un gran interés en la comunidad científica en los últimos años, y como consecuencia de ello, todavía hay muy pocos ensayos clínicos de alta calidad publicados al respecto.

Recopilando los 6 ensayos anteriormente mencionados, a excepción del ensayo de Davies et al ⁽¹⁷⁾, todos excluyeron a los pacientes con DM2. La ventaja es que permite realmente ver el efecto del fármaco en personas puramente obesas, pero por otro lado no permite el estudio de los pacientes obesos y con diabetes, que presentan un riesgo cardiovascular y síndrome metabólico más elevado, y representan la mayoría de los pacientes entre la población obesa.

Cabe destacar, que todos los ensayos ^(14-17,19) han sido de corta duración por lo que no permite ver los efectos del tratamiento a largo plazo a excepción del ensayo de Garvey et al ⁽¹⁸⁾.

Y por último, en el ensayo de Rubino et al⁽¹⁶⁾, debido a la mala tolerancia de la dosis de mantenimiento de LIRA, los pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento y reiniciar de nuevo mientras que a los pacientes tratados con SEMA en el caso de no tolerar la dosis máxima se les permitía bajar a una dosis de mantenimiento (1,7 mg), también las diferencias en las dosis podría indicar al participante el tipo de tratamiento activo que podrían recibir y como consecuencia de todo esto provocar sesgo.

Conclusiones

Con todo lo anteriormente expuesto, después de haber revisado los artículos seleccionados mediante una revisión bibliográfica y analizar la actual evidencia sobre el uso de semaglutida como tratamiento de reciente aprobación para la obesidad, se comprobó que:

- Que a día de hoy, la semaglutida es uno de los fármacos más prometedores en la terapéutica de la obesidad debido a su eficacia y seguridad.
- El cambio en su estructura química y formulación permiten la administración subcutánea semanal teniendo un papel importante en la adherencia terapéutica en comparación con otros fármacos de administración diaria.
- Es indispensable, seguir investigando y realizar estudios a largo plazo para recopilar más información sobre ciertas reacciones adversas como es el caso de la retinopatía diabética y las alteraciones tiroideas y biliares , con el fin de agilizar la detección de nuevas informaciones sobre su seguridad en poblaciones no estudiadas
- Su uso debe ser concomitante con un buen estilo de vida, son indispensables uno para el otro.

Bibliografía



1. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Ine.es. [citado el 17 de enero de 2024].

Disponible en:

https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=%25C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888

2. De septiembre de F de P 25 de A de 2023 F de C de E. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Wegovy®) como complemento a una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con obesidad, o sobrepeso y comorbilidades asociadas. Gob.es.

3. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, Sundfør TM, Alexander J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity – An update. Biomed Pharmacother. 2021;140(111789):111789.

4. Obesidad y sobrepeso. Who.int.
5. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(3):201–23.
6. Galicia MI, Simal AA. Tratamiento farmacológico. Gob.es.
7. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(3):159–66.
8. Medicamentos recetados para tratar el sobrepeso y la obesidad. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
9. Patel D, Smith A. Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(10):1193–204.
10. Kalra S, Sahay R. A review on semaglutide: An oral glucagon-like peptide 1 receptor agonist in management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1965–82.
11. Ángel M, Herrera R. Nutr Clin Med Nuevas aproximaciones farmacológicas al tratamiento de la obesidad [r e v i s i ó n] [Internet]. Disponible en: <https://nutricionclinicaenmedicina.com/wp-content/uploads/2022/12/5114.pdf>
12. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *BMJ.* 2016;355:i5239.
13. Urrútia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc).* 9 de octubre de 2010;135(11):507-11.

14. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002.
15. 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*. 2021;325(14):1414.
16. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(2):138.
17. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–84.
18. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083–91.
19. 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*. 2021;325(14):1403.
20. Focus of the month - STEP. [Novonordisk.com](https://www.novonordisk.com).
21. EMA: Agencia Europea del Medicamento. Ficha Técnica de Wegovy. [Europa.eu](https://www.europa.eu).

22. Tratamiento para el sobrepeso y la obesidad en los adultos. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

