

La semaglutida es efectiva para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso

Semaglutide is effective for the treatment of obesity and overweight

Comentado de:

Rubino DM, et al. JAMA. 2022;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037¹

Objetivo

Comparar la eficacia y seguridad de la utilización por vía subcutánea (SC) de semaglutida frente a liraglutida (acompañadas de dieta y actividad física) en personas con sobrepeso u obesidad.

Diseño, lugar y pacientes

Ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, abierto, de 68 semanas de duración, realizado en 19 sitios de los EE.UU. entre septiembre de 2019 y mayo de 2021, en adultos con índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m² o mayor, o de al menos 27 kg/m² acompañado de una o más comorbilidades relacionadas con el peso (hipertensión arterial, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular) excluyendo diabetes.

Intervención

Los participantes fueron asignados en relación 3:1:3:1 a cuatro ramas de estudio: semaglutida SC una vez a la semana, en dosis de 2,4 mg (aumento cada 16 semanas; n=126), o placebo equivalente; liraglutida SC una vez al día, en dosis de 3,0 mg (aumento cada cuatro semanas; n=127), o placebo equivalente. Fue utilizado un esquema de aleatorización por bloques a través de un sistema de respuesta web interactivo.

Todos los participantes recibieron asesoramiento de profesionales de la salud (cada cuatro a seis semanas, mediante visitas presenciales o telefónicas) para cumplir con las recomendaciones

alimentarias (déficit de 500 kcal/d respecto al gasto energético estimado basal) y la actividad física (\geq 150 minutos/semana).

Medidas de resultados principales

El desenlace principal medido fue el cambio porcentual en el peso corporal, y los desenlaces secundarios confirmatorios fueron lograr una pérdida de peso de al menos 10%, de al menos 15% y de al menos 20%, evaluados para semaglutida frente a liraglutida en la semana 68.

Las comparaciones de semaglutida frente a liraglutida fueron de etiqueta abierta; la asignación a semaglutida o liraglutida no fue enmascarada (debido a las diferencias en la dosificación), pero los grupos de tratamiento activo fueron doble ciego frente al placebo. Las comparaciones de tratamiento activo versus placebo agrupado fueron puntos finales secundarios de apoyo.

Resultados

Fueron aleatorizados 338 participantes con una edad media de 49 años (desvío estándar [DE] 13), 265 mujeres (78,4%), con un peso corporal medio 104,5 kg (DE 23,8) e IMC medio 37,5 kg/m² (DE 6,8). Un total de 319 participantes (94,4%) completaron el ensayo y 271 (80,2%) completaron el tratamiento.

Los tratamientos activos aumentaron la pérdida de peso a las 68 semanas en comparación con el placebo combinado: quienes fueron asignados a semaglutida tuvieron una diferencia media en el cambio de peso corporal de -14% (intervalo de confianza [IC] del 95% -17 a -11), y los asignados a liraglutida, de -4,5% (IC95% -7,3 a -1,7). La Tabla 1 resume los resultados entre liraglutida y semaglutida.

Tabla 1. Resultados principales en los grupos que recibieron semaglutida y liraglutida a las 68 semanas de seguimiento. Notas: DM: diferencia de medias; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio o razón de probabilidades.

| Desenlace | Semaglutida 2,4mg, N=126 | Liraglutida 3mg, N=127 | Semaglutida vs. liraglutida (IC 95%) |
|--|--------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Porcentaje de cambio de peso corporal, media estimada de cambio (IC 95%) | -15,8 (-17,6 a -13,9) | -6,4 (-8,2 a 4,6) | DM -9,4 (-12,0 a -6,8) |
| Pérdida de peso \geq 10%, n/N (%) | 83/117 (70,9) | 30/117 (25,6) | OR 6,3 (3,5 a 11,2) |
| Pérdida de peso \geq 15%, n/N (%) | 65/117 (55,6) | 14/117 (12) | OR 7,9 (4,1 a 15,4) |
| Pérdida de peso \geq 29%, n/N (%) | 45/117 (38,5) | 7/117 (6) | OR 8,2 (3,5 a 19,1) |

La proporción de participantes que interrumpieron el tratamiento por cualquier motivo fue 13,5% en la rama semaglutida y 27,6% en la rama liraglutida. Los eventos adversos gastrointestinales ocurrieron en 84,1% de los participantes asignados a semaglutida y en 82,7% de los asignados a liraglutida.

Conclusión

Entre los adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes, el uso de semaglutida SC una vez a la semana en comparación con lira-

glutida SC una vez al día, acompañado de asesoramiento sobre dieta y actividad física, se asoció con una pérdida de peso significativamente mayor a las 68 semanas.

Fuente de financiamiento/Conflicto de interés de los autores: El estudio fue financiado por Novo-Nordisk. Los autores reportaron haber recibido financiamiento de diferentes laboratorios de la industria farmacéutica.



Comentario

En la Argentina, según estadísticas nacionales, un 61,6 % de la población autorreporta un exceso de peso (sobrepeso y obesidad)². Este es un problema de salud multifactorial y uno de los factores de riesgo para las enfermedades no transmisibles (ENT). Una gran parte de la carga de ENT es atribuible al exceso de peso como ocurre en el caso de la diabetes (44 %), la cardiopatía isquémica (23 %) y diversos tipos de cáncer (entre 7 % y 41 %)³.

La obesidad es una de las patologías más difíciles de abordar en el consultorio. La sensación de falta de herramientas para ofrecer a las personas con esta problemática -que requiere trabajo multidisciplinario y abordaje multifactorial- es frecuente en los profesionales de la salud. El uso de fármacos puede ser un componente útil para el tratamiento de los pacientes que presenten un IMC >30 kg/m², o un IMC entre 27 y 29,9 kg/m² acompañado de comorbilidades relacionadas con el peso, y que no hayan alcanzado los objetivos de pérdida de peso con una intervención integral en el estilo de vida (disminución de al menos 5 % del peso corporal total entre tres a seis meses)⁴.

La decisión de iniciar un tratamiento farmacológico debe ser individualizada y tomada luego de una cuidadosa evaluación de los riesgos y los beneficios de todas las opciones de tratamiento. La elección del medicamento depende de las comorbilidades, pero también de las preferencias del paciente, los efectos adversos y los costos^{3,4}. Uno de los grupos de fármacos que se utilizan son los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), como semaglutida y liraglutida. Semaglutida fue el segundo agonista GLP-1 aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. para el control del peso⁵ después de liraglutida, que está disponible para el control crónico del peso corporal en personas con obesidad o quienes presentan sobrepeso y al menos una enfermedad relacionada con el peso⁶.

Una serie de ensayos denominados STEP fueron realizados para evaluar la eficacia y la seguridad de semaglutida comparando diferentes dosis y poblaciones; algunos de ellos fueron publicados, otros se hallan en proceso de publicación y otros, en curso⁷⁻¹¹. Estos estudios aportan datos favorables sobre la utilización de este fármaco. El ensayo resumido en particular (STEP 8) agrega como aporte fundamental la comparación con otra droga del mismo grupo, la liraglutida, mostrando mayor eficacia de la semaglutida para el descenso de peso. Este hallazgo sumado a que la segunda requiere sólo una aplicación semanal y tiene menor porcentaje de abandonos frente a un perfil similar de efectos adversos (alrededor de 80 % de síntomas gastrointestinales), inclinaría la balanza hacia el uso de semaglutida. Es importante remarcar que en todos los casos al tratamiento farmacológico se le sumaban recomendaciones alimentarias y de actividad física, pilares del abordaje de la obesidad¹.

En los EE.UU. está disponible la semaglutida en administración por vía oral para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y que en la actualidad se lleva adelante un ECA para evaluar la eficacia de esta formulación para el descenso de peso¹², lo que podría representar una ventaja para los pacientes frente a la formulación subcutánea evaluada en el STEP 8.

Otra cuestión relevante al momento de indicar estos fármacos es el alto costo del tratamiento, que constituye una barrera para que los pacientes puedan acceder a su utilización, aún si cuentan con cobertura parcial por parte de prepagas y obras sociales.

Conclusiones de la comentadora

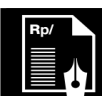
La semaglutida mostró ser más eficaz que la liraglutida en lograr un descenso de peso significativo luego de 68 semanas de utilización, con una alta frecuencia de efectos adversos gastrointestinales pero con una tasa de abandono menor. Un tema pendiente de investigación es su efecto a largo plazo, luego de la suspensión del tratamiento. Por otro lado, la evaluación de la costoefectividad de este fármaco resulta un desafío para los sistemas de salud, para que aquellos sistemas que puedan solventar su costo garanticen el acceso de los pacientes que lo necesitan.

Carolina Carrara [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; Departamento de Medicina, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. carolina.carrara@hospitalitaliano.org.ar]

Carrara C La semaglutida es efectiva para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso. Evid Actual Pract Ambul. 2022;25(2):. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V25I4.7020>. Comentado de: Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. 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 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.

Referencias

1. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, 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):138-150. Available from: 10.1001/jama.2021.23619.
2. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC) Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo; 2019. Available from: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf.
3. Ministerio de Salud de la Nación. El Ministerio de Salud de la Nación reafirma su compromiso en la prevención de la obesidad; 2021. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-ministerio-de-salud-de-la-nacion-reafirma-su-compromiso-en-la-prevencion-de-la-obesidad> [Last access: 2022-08-01].
4. Perreault L, Apovian C. Obesity in adults: Overview of management. UpToDate; 2021.
5. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014; 2021. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014> [Last access: 2022-08-01].



6. US Food and Drug Administration. Saxenda prescribing information; 2022. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206321s0151bl.pdf#page=30.
7. Wilding J, Batterham RL, Calanna S, STEP 1 Study Group, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002. Available from: 10.1056/NEJMoa2032183.
8. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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):971–984. Available from: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
9. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, 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):1403–1413. Available from: 10.1001/jama.2021.1831.
10. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, 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):1414–1425. Available from: 10.1001/jama.2021.3224.
11. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(3):193–206. Available from: 10.1016/S2213-8587(22)00008-0.
12. Research Study to Investigate How Well Semaglutide Tablets Taken Once Daily Work in People Who Are Overweight or Living With Obesity (OASIS 1) (OASIS 1); 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05035095> [Last access: 2022-08-01].

