

## La semaglutida en el tratamiento de las personas con diabetes

### Semaglutide in the Treatment of Diabetes Individuals

José Hernández Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

<sup>1</sup>Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [pepehdez@infomed.sld.cu](mailto:pepehdez@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La semaglutida es un fármaco que contribuye a la liberación de insulina por el páncreas y a la supresión del apetito por lo que lo convierte en un importante candidato para ser usado en el tratamiento de la diabetes.

**Objetivo:** Describir el efecto de la semaglutida en el tratamiento de las personas con diabetes.

**Métodos:** Se revisó la literatura publicada en el período comprendido de enero-febrero de 2021. Las palabras clave utilizadas fueron obesidad; diabetes *mellitus*; diabetes; semaglutida; análogo del péptido similar al glucagón tipo 1. Se utilizaron como motores de búsqueda las bases de datos de Google Académico, PubMed y SciELO. Se evaluaron diferentes trabajos de revisión, investigación y páginas *web* que tenían menos de 10 años de publicados en idioma español, portugués o inglés, y que por el título trataban el tema de estudio. Fueron excluidos los artículos que no abordaron la relación entre diabetes y obesidad, así como el tratamiento con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1. Esto permitió la consulta de 84 artículos, de los cuales 59 fueron referenciados.

**Conclusiones:** El empleo de semaglutida favorece una mejor evolución en paciente con diabetes, como complemento de una dieta y una actividad física adecuada. Al optimizar el control glucémico, contribuir a la pérdida de peso y a la mejoraría de ciertas comorbilidades, entre ellas la salud cardiovascular.

**Palabras clave:** obesidad; diabetes *mellitus*; diabetes; semaglutida; análogo del péptido similar al glucagón tipo 1.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Semaglutide is a drug that contributes to the release of insulin from the pancreas and suppresses appetite, which makes it an important candidate for treating diabetes.

**Objective:** To describe the role of semaglutide in the treatment of diabetes individuals.

**Methods:** The necessary information to write this article was obtained in the 2022 two-month period January-February. The keywords used were obesity; Mellitus diabetes; diabetes; semaglutide; type 1 glucagon-like peptide analogue. The search engines corresponding to the Google Scholar, PubMed and SciELO databases were used. Different review, research and web pages were evaluated, which in general were published no more than 10 years ago, in

Spanish, Portuguese or English and which dealt with the subject of study by title. Articles that did not address the relationship between diabetes and obesity, as well as treatment with glucagon-like peptide 1 analogues, were excluded. This allowed the consultation of 84 articles, 59 of them were referenced.

**Conclusions:** The use of semaglutide, as a complement to a diet and physical activity appropriate to the needs of patients with diabetes, brought about several effects that favor better evolution of this health problem, by optimizing glycemic control, contributing to the loss of weight and the improvement of certain comorbidities, including cardiovascular health.

**Keywords:** obesity; mellitus diabetes; diabetes; semaglutide; glucagon-like peptide type 1 analog.

Recibido: 23/03/2022

Aceptado: 30/03/2022

## Introducción

El término diabetes (Db) se define a partir de la estrecha relación que existe entre la diabetes *mellitus* (DM) y la obesidad (Ob), la coexistencia de ambas enfermedades en un mismo ser humano.<sup>(1,2)</sup> Además, constituye un vocablo que se utiliza para describir los efectos adversos en la salud de las personas que tienen esta asociación (aparición de complicaciones metabólicas y vasculares) que afectan la calidad de vida y la supervivencia.<sup>(3,4,5)</sup>

Se ha planteado que la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) constituye una complicación de la Ob, a través de una secuencia lógica (Ob → incremento de la resistencia a la acción de la insulina [RI] → prediabetes → DM tipo 2 [DM2] → complicaciones macro-microvasculares). También, se ha observado que el riesgo de desarrollar DM2 aumenta con los diferentes niveles de exceso de peso, desde 3 veces cuando el Índice de masa corporal (IMC) se encuentra entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>, hasta 20 veces cuando es mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>(4,5)</sup> Al mismo tiempo, la pérdida del 10 % del peso corporal puede inducir una remisión de la hiperglucemia, lo que potencialmente apoya la relación existente entre Ob y DM.<sup>(6)</sup>

Igualmente, es posible considerar que la DM facilita el desarrollo de la Ob a través del uso de algunos fármacos utilizados en el tratamiento de esta, los que pueden promover la ganancia de peso, como es el caso de las sulfonilureas o de la insulina, por citar un ejemplo. La Db puede clasificarse en tipo 1 o 2, apunta al hecho de si se combina la Ob con DM tipo 1 (DM1) o DM tipo 2 (DM2).<sup>(4,5)</sup> De los 2 tipos de Db, el tipo 2 es el más frecuente y el que habitualmente el personal de la salud asocia con el término Db; de ahí que, en lo adelante se identificará como diabetes.

Una de las formas de poder brindar atención a la persona obesa y a sus comorbilidades, es el uso de medicamentos que pueden ayudar a mantener o inclusive, favorecer la pérdida de peso y en el caso de la Db beneficiar un adecuado control del metabolismo hidrocarbonado.<sup>(7,8,9,10,11)</sup> Entre los grupos farmacológicos disponibles para este fin, se distingue el uso de las biguanidas, los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 [iDPP-4], los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 [aGLP-1 o GLP-1 RA], los inhibidores del

cotransportador sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT-2], entre otros normo o hipoglucemiantes. Igualmente, de no existir contraindicaciones, las personas con Db, pueden usar medicamentos anorexígenos y de otro tipo aprobados para la pérdida de peso.<sup>(12)</sup>

Dentro del grupo de los aGLP1, se encuentran diferentes fármacos como la exenatida de acción prolongada, la liraglutida, la lixisenatida, la albiglutida, la dulaglutida y la semaglutida. Estos medicamentos contribuyen a la liberación de insulina por el páncreas y a la supresión del apetito, como dos de sus acciones fundamentales. Algunos de ellos, entre los que se encuentra la semaglutida tienen una semivida prolongada que permite su aplicación una vez por semana.<sup>(13,14,15,16,17)</sup>

Esta investigación tuvo el objetivo de describir el efecto de la semaglutida en el tratamiento de las personas con diabetes. La semaglutida aún no se comercializa en Cuba y es importante para los profesionales de la salud que conozcan acerca de sus efectos benéficos. En caso necesario cómo usar el medicamento debido a la labor de cooperación internacional.

## Métodos

Se revisó la literatura publicada en el período comprendido de enero-febrero de 2021. Se evaluaron diferentes trabajos de revisión, investigación y páginas *web*, que en general tenían menos de 10 años de publicados, en idioma español, portugués o inglés y que por el título trataban el tema de estudio.

Se utilizaron como motores de búsqueda las bases de datos Google Académico, PubMed y SciELO. Las palabras clave utilizadas fueron: obesidad; diabetes *mellitus*; diabetes; semaglutida; análogo del péptido similar al glucagón tipo 1. Fueron excluidos los artículos que no abordaron la relación entre diabetes y obesidad, así como el tratamiento con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 de estas dolencias. Esto permitió la consulta de 84 artículos, de los cuales 59 fueron referenciados.

## Resultados

El sistema enteroendocrino coordina cómo el cuerpo responde a la ingestión de alimentos, utiliza una diversidad de hormonas para ajustar una extensa gama de respuestas fisiológicas tanto dentro como fuera del intestino.<sup>(18)</sup> Entre las hormonas gastrointestinales conocidas como incretinas, dos de ellas realizan una importante función en el metabolismo de la glucosa. Ellas son el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) producido por las células K del duodeno y yeyuno y el péptido similar a glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés), originado por las células L que se localizan en todo el intestino delgado, sobre todo en el íleo distal y en el colon proximal. Ambas hormonas son secretadas al torrente sanguíneo en cuestión de minutos después de la ingesta.<sup>(18,19,20)</sup>

Las incretinas van a potenciar la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente y se ha observado que, la misma cantidad de glucosa produce niveles mayores de insulina por vía oral que por vía intravenosa, aparece el “efecto incretina”.<sup>(18,19,20)</sup> Las cantidades de GLP-1 y GIP producidos son rápidamente metabolizados por las enzimas dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) en la luz yeyunal, regula de esta manera la duración de su efecto.<sup>(21)</sup>

Las acciones de las incretinas no se limitan al páncreas y cada vez hay más evidencia de sus acciones benéficas sobre otros órganos y sistemas.<sup>(22)</sup>

## **Acciones de las incretinas**

### **A nivel local**

Intervienen en la digestión/absorción de alimentos y regulación del tránsito intestinal. Ellas retardan el vaciamiento gástrico y disminuyen la secreción de ácido gástrico.<sup>(19,20)</sup>

### **Efectos periféricos**

En el cerebro: regulan la ingesta de alimento inhibiendo el apetito.

En el páncreas: potencian la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón, en forma glucosa dependiente (autorregulación), además de tener capacidad regenerativa y anti apoptótica.

En el hígado: estimulan la captación hepática de glucosa e inhiben su formación.

En el corazón: efecto directo sobre la viabilidad de los cardiomiocitos, mejorando la función cardíaca y produciendo vasodilatación coronaria.

En el tejido adiposo: estimulan la absorción de glucosa y contribuye a la regulación del metabolismo lipídico a través de la modulación de la lipogénesis y la lipólisis.

Parecen contribuir a la regulación de la distribución de nutrientes y el almacenamiento de energía postprandial.

En la homeostasis de electrolitos y líquidos: Podrían regular directa y/o indirectamente la homeostasis de electrolitos y líquidos, así como en el transporte de electrolitos en los riñones y el tracto gastrointestinal.

En el tejido óseo: podrían tener efectos positivos a través de propiedades antiresortivas y anabólicas.<sup>(23,24,25,26,27)</sup>

A pesar de que las acciones insulínótropicas y antiglucagón de GLP-1 están preservadas en las personas con DM2, parece que la potencia biológica de esta incretina se encuentra disminuida cuando se le compara con sujetos sanos (disfunción en el efecto incretina) lo que constituye un factor adicional a la intolerancia de la glucosa. Sin embargo, ante esta situación cuando el GLP-1 es administrado en dosis supra fisiológicas, este puede normalizar la sensibilidad pancreática con la presencia de la glucosa.<sup>(28)</sup> Lo anterior se puede explicar por la existencia de una regulación a la baja del receptor de GLP-1 y una sensibilidad reducida a sus acciones en la DM2, por lo que se requieren niveles farmacológicos para ejercer su acción fisiológica.<sup>(29)</sup>

En la familia de los aGLP1, la semaglutida por su perfil de acción mimética del péptido endógeno GLP-1 y por la prolongada duración de su efecto, en presentación para uso subcutáneo (SC), se enfatiza como una opción útil para el tratamiento de la Db.<sup>(13)</sup> Este medicamento fue aprobado en 2017, por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para ser administrado a través de un dispositivo tipo pluma precargada en personas con DM2.<sup>(30)</sup>

En el 2019, la FDA aprobó la semaglutida oral (Rybelsus) para el tratamiento de la DM2 en adultos para mejorar el control glucémico junto con la dieta y el ejercicio. La aparición y empleo de este medicamento resultó novedoso porque hasta ese momento los aGLP1 solo estaban disponibles en su forma inyectable, a lo que se suma el hecho de mostrar efectos

secundarios gastrointestinales ligeramente inferiores al ser administrado por la vía oral (VO).<sup>(31)</sup>

Igualmente en el 2021 la FDA aprobó la inyección de semaglutida (Wegovy) para el control de peso crónico en adultos con Ob o sobrepeso (Sp) con al menos una afección relacionada con el peso (como hipertensión arterial [HTA], DM2 o dislipidemia [DLP]), asociada al uso de una dieta baja en calorías y el aumento en la actividad física. Este es el primer medicamento aprobado para el control de peso crónico en adultos con Ob o Sp general desde 2014.<sup>(32)</sup> El empleo del medicamento sería de utilidad en la prevención de la DM2 en personas obesas.

La semaglutida es un fármaco con un mecanismo de acción que implica, no solo mejoría del control glucémico sino también la pérdida de peso,<sup>(23)</sup> por lo que su uso racional enriquece el arsenal terapéutico de los profesionales de la salud, que atienden a personas con Db.

Descripción de algunas de sus características:<sup>(33,34,35,36,37)</sup>

- **Fármaco:**  
Semaglutida: análogo humano del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en células de *saccharomyces cerevisiae*.
- **Otros nombres**  
Rybelsus, Ozempic, Wegovy.
- **Tipo de fármaco: antidiabético, formas de dosificación:**
  - Rybelsus -3 mg, 7 mg y 14 mg x comprimido.
  - Ozempic - solución inyectable de 0,25 mg, 0,5 mg y 1 mg solución inyectable en pluma precargada.
  - Wegovy - solución inyectable de 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 1,7 mg y 2,4 mg solución inyectable en pluma precargada.
- **Mecanismo de acción:**
  - Al tener un 94 % de homología de secuencia con el GLP-1 humano, actúa como un agonista del receptor de GLP-1 que se une de forma selectiva al este receptor (objetivo del GLP-1 nativo) y lo activa.
  - En DM2: mejoran la secreción de insulina dependiente de glucosa por las células betas pancreáticas, suprimen la secreción de glucagón inapropiadamente elevada y ralentizan el vaciado gástrico.
  - En control de peso actúa como regulador fisiológico del apetito y la ingesta calórica, los cuales disminuye. Además, reduce la preferencia por alimentos ricos en grasas.
- **Indicaciones:**
  - En el tratamiento de adultos con DM2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio o en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones o añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la DM2 (metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureas, iSGLT-2 o insulina).

- Como complemento de una dieta reducida en calorías y aumento de la actividad física para el control crónico del peso en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Ob) o  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  (Sp) en presencia de al menos 1 condición comórbidas relacionada con el peso, por ejemplo, HTA, DM2, DLP. Aunque puede ser indicado en personas no diabéticas con similares condiciones.
- Reducción el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no fatal) en adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular (CV) establecida.
- Modo de administración:
  - Vía oral: tomar con el estómago vacío a cualquier hora. No partir, triturar ni masticar el comprimido e ingerir entero con un sorbo de agua (hasta medio vaso equivalente a 120 mL). Esperar mínimo 30 min antes de comer, beber o tomar otros medicamentos orales.
  - Vía SC: administrar 1 vez/semana a cualquier h con o sin alimentos. Inyectar en el abdomen, parte superior del brazo o muslo. No administrar por vía IV ni IM. Siempre el tiempo entre dos dosis sucesivas debe ser de al menos 3 días (> 72 h). El lugar de inyección se puede cambiar sin necesidad de ajustar la dosis.
- Síntesis, distribución, metabolismo y excreción:
  - Se sintetiza mediante técnicas de ADN recombinante y modificación química.
  - Presenta una semivida prolongada de aproximadamente una semana, principalmente por su unión a la albúmina, que propicia una disminución del aclaramiento renal y protección frente a la degradación metabólica.
  - Unión a proteínas: > 99 % (unido a la albúmina plasmática).
  - Vía primaria: escisión proteolítica de la columna vertebral peptídica y beta-oxidación secuencial de la cadena lateral de ácidos grasos.
  - Las principales vías de excreción son la orina y las heces. ~3 % de la dosis absorbida se excreta en la orina sin cambios.
- Posología:
  - Rybelsus: la dosis inicial de semaglutida es de 3 mg una vez al día VO durante un mes. al cabo de un mes, la dosis se debe aumentar a una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Transcurrido al menos un mes con una dosis de 7 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día para mejorar su efecto.
  - Ozempic: la dosis inicial es 0,25 mg de semaglutida una vez a la semana SC. Después de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0,5 mg una vez a la semana. Transcurridas al menos 4 semanas con una dosis de 0,5 mg una vez a la semana, esta se puede incrementar a 1 mg una vez a la semana para lograr así una nueva mejoría del control glucémico.

- Wegovy: la dosis de mantenimiento de semaglutida 2,4 mg una vez a la semana SC se alcanza con el comienzo de una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis se debe escalar durante un período de 16 semanas hasta la dosis de mantenimiento.  
Escalado de la dosis: semana 1 a 4: 0,25 mg; semana 5 a 8: 0,5 mg; semana 9 a 12: 1 mg; semana 13 a 16: 1,7 mg; Dosis de mantenimiento 2,4 mg.

En general, las reacciones adversas más frecuentes observadas con el empleo de semaglutida son de tipo digestivas. Entre ellas se describe la presencia de náuseas, anorexia, diarrea, estreñimiento, dispepsia, disgeusia, eructación, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, flatulencia, coledoclitiasis, distensión abdominal, dolor abdominal, apendicitis, aumento de la amilasa y la lipasa, pancreatitis aguda y pancreatitis necrotizante.<sup>(35,36,37,38,39)</sup>

Se pueden observar otras reacciones adversas como hipoglucemia sintomática (sobre todo cuando se asocia a otros medicamentos hipoglucemiantes), cefalea, fatiga, mareos, trastornos de la retina, pérdida del cabello, reacciones en el lugar de la inyección, hipotensión y síncope. Además de lesión renal aguda, hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria), aumento de la frecuencia cardíaca e ideación y comportamiento suicida.<sup>(35,36,37,38,39)</sup>

Entre las contraindicaciones de uso de la semaglutida se describen las siguientes.<sup>(34,35,36)</sup>

Antecedentes personales o familiares de carcinoma medular del tiroides o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

- No está indicado para la DM1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en esos entornos.
- Hipersensibilidad conocida a la semaglutida o a cualquiera de los componentes del producto.
- Antecedentes de pancreatitis aguda.
- Evitar su indicación en:
  - Personas con antecedentes de ideación o intentos suicidas.
  - Personas con antecedentes de insuficiencia hepática grave, en enfermedad renal en etapa terminal, insuficiencia cardíaca clase IV.

¿Por qué usar semaglutida en la Db?

La indicación de semaglutida estará determinada, entre otros factores, además de la necesidad de reducción de HbA1c, por las comorbilidades del paciente y el perfil de seguridad de este medicamento. La realización de varios estudios apoya el uso de la semaglutida en personas con Ob y otras comorbilidades diferentes a la DM o con Db, por su efecto benéfico sobre el exceso de peso corporal y el control metabólico. Ejemplo de esto aparece en un estudio de *Blundell* y otros,<sup>(40)</sup> donde se compara los efectos de 12 semanas de tratamiento con semaglutida (1,0 mg/semanal) SC una vez por semana, en sujetos con Ob *versus* placebo, en el cual se observó que la ingesta de energía ad libitum fue sustancialmente menor y asociada a una disminución de la preferencia relativa por alimentos grasos y densos en energía, lo que se acompañó de la correspondiente pérdida de peso corporal. Algo similar, es mostrado por otro estudio de una duración más prolongada (68 semanas) en participantes con Sp u Ob, donde el empleo de semaglutida (2,4 mg/semanal) *versus* placebo, se asoció con una reducción sostenida y clínicamente relevante del peso corporal.<sup>(41)</sup>

Asimismo, en una investigación de *Davies* y otros,<sup>(42)</sup> en adultos con Sp u Ob y DM2, también se encontró una disminución del peso corporal superior y clínicamente significativa en comparación con el placebo al usar semaglutida (2,4 mg y 1,0 mg). De lo expuesto se deriva la conclusión de que semaglutida SC (1,0 mg o 2,4 mg /semanal) es útil para la obtención de pérdida del peso corporal, tanto en la Ob, como en la Db.

Al comparar la eficacia de la semaglutida con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la Db se observaron algunos resultados de interés:

**Semaglutida VO:** La semaglutida oral, tiene propiedades farmacocinéticas y efectos clínicos similares a la preparación inyectable, por lo que fue empleada en el programa de ensayos clínicos de fase 3<sup>a</sup>, innovación peptídica para el tratamiento temprano de la diabetes (PIONEER, por sus siglas en inglés) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la semaglutida oral en más de 9500 pacientes en diferentes etapas de la trayectoria de la enfermedad (duración media de la DM, 3,5 a 15 años). En ellos se comparó el empleo de semaglutida oral (dosis de 3 mg, 7 mg o 14 mg) versus placebo y agentes hipoglucemiantes de uso común (empagliflozina 25 mg, sitagliptina 100 mg o liraglutida 1,8 mg).<sup>(43)</sup>

En todos los estudios PIONEER (1-8), la semaglutida oral proporcionó mayores reducciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c) que el placebo, la empagliflozina o la sitagliptina a las 26 semanas, y similares a las de la liraglutida. La proporción de pacientes que lograron el nivel de HbA1c  $\leq 7,0$  % (53 mmol/mol) fue mayor con semaglutida oral (7 mg [42 % - 69 %]; 14 mg [55 % - 77 %]) que con placebo y con comparadores activos (25 % - 62 %), con un logro duradero del objetivo. La semaglutida oral se asoció con reducciones similares en el peso corporal que la empagliflozina y mayores reducciones que el placebo, la sitagliptina o la liraglutida; también fue eficaz en pacientes con DM2 e insuficiencia renal moderada.<sup>(43,44)</sup>

En el ensayo PIONEER 6, *Husain* y otros<sup>(45)</sup> evaluaron el resultado CV del uso de semaglutida oral una vez al día en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y controlado por eventos, que involucró a pacientes con DM y alto riesgo CV (edad  $\geq 50$  años con enfermedad renal crónica o CV establecida, o edad  $\geq 60$  años con factores de riesgo CV solamente). En este ensayo, la semaglutida oral no fue inferior al placebo ( $p < 0,001$  para no inferioridad) y se produjeron eventos CV adversos importantes y muerte por cualquier causa en menor cuantía en el grupo de semaglutida oral.

**Semaglutida SC:** *Ahrén* y otros,<sup>(46)</sup> evaluaron a través de los resultados de diferentes ensayos clínicos conocidos como sostenibilidad incesante de semaglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (SUSTAIN, por sus siglas en inglés) del 1 al 5, el efecto inducido por semaglutida (0,5 y 1,0 mg SC) administrado una vez por semana en pacientes con DM2 sobre el IMC inicial, HbA1c y la aparición de náuseas o vómitos. Dichos resultados revelaron reducciones superiores en pérdida de peso (2,3 a 6,3 kg) y de HbA1c frente a placebo y a comparadores activos (sitagliptina, exenatida de liberación prolongada, insulina glargina y dulaglutida), independiente del IMC inicial. Solo un pequeño componente (0,07 a 0,5 kg) de la diferencia total del tratamiento en la pérdida de peso se explicó por las náuseas o vómitos secundarios al tratamiento.

A su vez, el ensayo SUSTAIN 6 demostró que la semaglutida administrada una vez por semana (dosis 0,5 y 1,0 mg) redujo significativamente los eventos adversos cardiovasculares mayores. Tasa de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio no fatal o accidente



cerebrovascular no fatal (MACE) frente a placebo en sujetos con DM2 y alto riesgo CV.<sup>(47)</sup> En un análisis *pos hoc* de este estudio quedó demostrado la reducción del riesgo de MACE en todos los sujetos incluidos en el ensayo, independiente del sexo, la edad o el perfil de riesgo CV inicial.<sup>(48)</sup>

*Verma* y otros,<sup>(49)</sup> realizaron un análisis *pos hoc* donde se evaluó el efecto de la semaglutida sobre los MACE en una población agrupada de pacientes provenientes de SUSTAIN 6 y PIONEER 6, recategorizados en subgrupos de riesgo CV; se utilizó los criterios del ensayo Investigación sobre eventos cardiovasculares con una incretina semanal en diabetes (REWIND, por sus siglas en inglés), que evalúa el efecto de la dulaglutida sobre los principales eventos CV adversos cuando se agrega a los regímenes anti hiperglucémicos existentes de personas con DM2 con y sin enfermedad CV previa y un amplio rango de control glucémico.<sup>(50)</sup> Después de la recategorización, el riesgo de MACE fue significativamente menor con semaglutida versus placebo en el subgrupo de ECV establecida y no significativamente menor en el subgrupo de factores de riesgo CV. Según *Verma* y otros,<sup>(49)</sup> estos resultados sugieren que los efectos CV de la semaglutida pueden extenderse a los pacientes con DM2 en todo el continuo de riesgo CV.

La semaglutida también optimizó la calidad de vida relacionada con la salud frente a placebo en el ensayo SUSTAIN 6, donde la mayoría de la mejoras posiblemente fueron mediadas -al menos en parte- por los cambios en la HbA1c y el peso corporal.<sup>(51)</sup> Aunque al evaluar la satisfacción general de los pacientes con tratamiento de semaglutida en comparación con placebo, el uso de este fármaco se asoció con mejoras significativamente mayores en los estudios SUSTAIN 2-5 o similares, como en el SUSTAIN 7 (semaglutida versus dulaglutida), independiente de la pérdida de peso o el control glucémico.<sup>(52)</sup>

Igualmente, la Federación Argentina de Cardiología considera que la semaglutida, debe ser considerada como una opción terapéutica en pacientes con enfermedad CV establecida o en pacientes de alto o muy alto riesgo CV para prevenir eventos CV (reducción significativa de los ataques CV no fatales [clase de recomendación II a – nivel de evidencia A]). Además, indican que este fármaco tiene efectos neutros sobre el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y pueden ser considerado en forma segura para el tratamiento de la DM2 en pacientes con insuficiencia cardíaca y sugieren que su empleo debe ser considerado para el tratamiento de DM2 si el filtrado glomerular es  $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , pues uno de los beneficios del empleo de semaglutida es la reducción de la aparición de macroalbuminuria.<sup>(53)</sup>

*Vilsbøll* y otros,<sup>(54)</sup> evaluaron los datos de retinopatía diabética (RD) de todo el programa de ensayos clínicos SUSTAIN. Ellos observaron que no hubo desequilibrio en los eventos adversos de RD entre los ensayos SUSTAIN 1 a 5 y ensayos japoneses de similares características y opinan que la mayor parte del efecto con semaglutida frente a placebo en SUSTAIN 6 puede atribuirse a la magnitud y rapidez de la reducción de HbA1c durante las primeras 16 semanas de tratamiento en pacientes que tenían RD preexistente y control glucémico deficiente al inicio del estudio, que fueron tratados con insulina.

No obstante, en un reciente documento de Consenso del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCA) sobre posicionamiento de antidiabéticos no insulínicos, se indica que el estudio SUSTAIN-6 es relativamente corto (2 años) y con una población pequeña (3,927

personas), que presentaba un elevado riesgo cardiovascular (83 % con enfermedad CV establecida). Esto condiciona intervalos de confianza amplios que no impiden que la variable MACE alcance significación estadística y señalan que el efecto sobre la mortalidad CV parece neutro.<sup>(55)</sup>

A pesar de los efectos benéficos que supone el uso de la semaglutida, se deben observar una serie de precauciones, alguna de las cuales se describen a continuación.<sup>(34,35,36)</sup>

- Monitorear la aparición o el empeoramiento de la depresión o de ideación de tipo suicida.
- La semaglutida puede causar tumores de células C tiroideas, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT) en ratas y ratones, aunque en humanos no se ha determinado su relevancia.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes < 18 años, en mujeres embarazadas y en lactantes.

Las desventajas del uso de los fármacos aGLP1, se relacionan con que su aplicación debe ser SC, excepto en el caso de la semaglutida que además se puede administrar por VO, su alto costo respecto a otros medicamentos hipoglucemiantes y la presencia de náuseas y vómito (usualmente en la primera semana); sin embargo, es junto con la insulina los medicamentos más potentes y completos para el tratamiento de la DM. El mayor inconveniente de usar semaglutida probablemente sea su costo, sobre todo, para aquellos pacientes que quieren usar este producto para bajar de peso, el precio de venta al público es superior al de los medicamentos iDPP4 y SGLT-2.<sup>(56,57)</sup>

En síntesis, el diagnóstico y tratamiento de la DM2 implica un abordaje integral que obliga al despistaje de los factores de riesgo vascular. De ahí que los aGLP1 se han mostrado como fármacos de elección para el logro de los objetivos metabólicos en los pacientes con Db.<sup>(58)</sup>

La semaglutida contribuye al control glucémico, reduce la HbA1c, promueve la pérdida de peso, optimiza la calidad de vida, reduce los eventos adversos cardiovasculares mayores y pueden ser considerada como forma segura para el tratamiento de la DM2 en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o con filtrado glomerular > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>(37,38,39,53)</sup>

Asimismo, por ser su efecto hipoglucemiante glucosa dependiente presenta bajo riesgo de hipoglucemia y sus reacciones adversas suelen ser leve-moderada y de producirse generalmente aparecen en las primeras semanas del tratamiento. No obstante, si se combinan con dieta baja en grasas, poco copiosas y con mayor ingesta de agua, estos efectos pueden minimizarse, por lo que son bien tolerados.<sup>(37,38,39,59)</sup>

Otro aspecto a favor del uso de la semaglutida, es que se puede emplear en todas las fases de la DM2, desde la monoterapia en caso de intolerancia o contraindicación a metformina, combinados con otros antidiabéticos diferentes de iDPP4 o con insulina basal. Constituyen la primera terapia inyectable de elección en personas con Db, dado su perfil de eficacia y seguridad, así como en pacientes insulinizados como una alternativa para optimizar el tratamiento en lugar de añadir insulina rápida. Su empleo, siempre se debe acompañar de dieta saludable y actividad física regular, sin olvidar la educación diabetológica que debe recibir el paciente.<sup>(59)</sup>

Los elementos que forman parte de este estudio se consideran actuales, aplicables, generales y de utilidad para el personal cubano de la salud por la cooperación, que estos realizan en otros países.

Aporte científico: Se expone de una forma objetiva el uso de la semaglutida, como una opción terapéutica en las personas con Db, hace énfasis en su efecto sobre el control de la glucemia y la pérdida de peso corporal, como resultado de su uso, en personas que padecen esta entidad clínica. Así como, el posible beneficio de su empleo en pacientes Ob con otras comorbilidades.

Se concluye que el empleo de semaglutida como complemento de una dieta y una actividad física adecuada a las necesidades del paciente con diabetes, trae aparejado varios efectos que favorecen una mejor evolución de este problema de salud. Al optimizar el control glucémico, contribuir a la pérdida de peso y a la mejoraría de ciertas comorbilidades, entre ellas la salud cardiovascular.

## Referencias bibliográficas

1. Mera R, Colamarco DC, Rivadeneira Y, Fernández M. Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento. Rev Cuban Endocrinol. 2021 [acceso 30/09/2021];32(1):e267. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532021000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532021000100010&lng=es).
2. Riobó P. Pautas dietéticas en la diabetes y en la obesidad. Nutrición Hospitalaria. 2018 [acceso 19/09/2021];35(SPE4):109-15. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v35nspe4/1699-5198-nh-35-nspe4-00109.pdf>
3. Wells JCK. The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model Diabetologia. 2019 [acceso 30/09/2021];62:1740-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731192/>
4. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. Nat Rev Cardiol. 2020 [acceso 19/09/2021];18:291-304. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-00465-5>
5. Grosso CP, Wassermann AO. Obesidad y riesgo cardiometabólico, 7º Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular FEPREVA. 2015 [acceso 19/09/2021]. Disponible en: <http://www.fepreva.org/curso/adhesion/demo.pdf>
6. Rodríguez JS. Diabetes. Visión de su futuro. Actualidad en diabetes. 2021 [acceso 19/09/2021]. Disponible en: [https://fundacion.sediabetes.org/wp-content/uploads/2021/05/Art.-7.-Rev\\_69\\_Actualidad\\_Diabetes-Dr.-Salvador-Rodr%C3%ADguez-OK.pdf](https://fundacion.sediabetes.org/wp-content/uploads/2021/05/Art.-7.-Rev_69_Actualidad_Diabetes-Dr.-Salvador-Rodr%C3%ADguez-OK.pdf)
7. Kow L, Sharaiha R, Toouli J, Macedo G. Obesidad: una pandemia en curso. Mensaje de los Copresidentes de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO). 2021 [acceso 19/09/2021]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/wgo-foundation/wdhd/wdhd-2021/wdhd-2021>
8. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y

Tratamiento de la Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2). 2019 [acceso 08/09/2021]. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2\\_2019.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf)

9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2020 [acceso 08/09/2021]; 38(1):10-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969656/>

10. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes *Mellitus* Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Revista ALAD. 2019 [acceso 19/09/2021]. Disponible en: [https://revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)

11. Cosentino F, Grant P J, Aboyans V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 [acceso 08/09/2021];41(2):255-323. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>

12. Alarcón A, Gómez P, De Regules S, Pardinas MJ, Rodríguez FL, Díaz EJ. Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? Med In Mex. 2018 [acceso 19/07/2021];34:946-58. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662018000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=es)

13. Pérez JP. Profundizando en la eficacia y seguridad de un nuevo antidiabético: la semaglutida subcutánea. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. 2021 [acceso 19/09/2021];XXII(1): Disponible en: [https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/hem\\_2021\\_1profundizando\\_en\\_la\\_eficacia.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/hem_2021_1profundizando_en_la_eficacia.pdf)

14. Rodrigues BM, dos Santos NS, Yoshida EH, Costa G. La atención farmacéutica en la evaluación de la seguridad y eficacia del uso *off-label* de dulaglutida en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Revista Saúde em Foco. 2018 [acceso 19/09/2021];10. Disponible en: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/097>

15. Weeda ER, Muraoka AK, Brock MD, Cannon JM. Medication adherence to injectable glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists dosed once weekly vs once daily in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. International Journal of Clinical Practice. 2021;75(9):e14060. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.14060>

16. Trujillo JM, Goldman, J. Lixisenatide, a once-daily prandial glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the treatment of adults with type 2 diabetes. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2017;37(8):927-43. DOI: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/phar.1962>

17. Orozco D. Nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Revista Clínica de Medicina de Familia. 2018 [acceso 19/09/2021];11(3):122-4. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2018000300122&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2018000300122&script=sci_arttext&tlng=en)

18. Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. Annual Review of Physiology. 2016;78:277-99. DOI: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-physiol-021115-105439>

19. Arbañil HC. Hipoglucemiantes orales en el tratamiento actual de la Diabetes *Mellitus* tipo 2. Diagnóstico. 2020 [acceso 27/07/2021];59(2):61-4. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/218/222>
20. Pérez I, Álvarez C. Mecanismo de acción de los péptidos insulíntrópicos GIP y GLP-1 (incretinas): papel desempeñado en la diabetes. Facultad de Farmacia Universidad Complutense. 2018 [acceso 30/09/2021]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/IRENE%20PEREZ-MONTE%20MINGUEZ.pdf>
21. Ochoa C. Sobre el tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. 2020 [acceso 27/07/2021];30(2):S99-S111. Disponible en: <http://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/1203>
22. Bruni MA. Mecanismo de acción de las incretinas papel desempeñado en diabetes. 2018 [acceso 27/07/2021]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MIGUEL%20ANGEL%20BRUNI%20MONT ERO.pdf>
23. Barros MF, dos Reis Meirelles SF, Rodrigues AL, Terra MM. Ação da Incretina GLP-1 e Perspectivas para a Redução da Incidência da Obesidade. Revista Transformar. 2021 [acceso 27/07/2021];15(1):483-97. Disponible en: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/588>
24. Carpio AL, Duran MF, Andrade MR, Espinoza MA, Rodas WP, Abad LN, *et al.* Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. Revista Latinoamericana de Hipertensión. 2018 [acceso 27/07/2021];13(4):400-15. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1702/170263336018/html/>
25. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, Van Baar MJB, Kramer MHH, *et al.* GLP-1 and the kidney: From physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. Nature Reviews Nephrology. 2017 [acceso 27/07/2021];13(10):605-28. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2017.123>
26. Jackuliak J, Kužma M, Payer J. Effect of antidiabetic treatment on bone. Physiol Res. 2019 [acceso 27/07/2021];68(Suppl. 2):S107-S20. Disponible en: [https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/2019/68\\_S107.pdf](https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/2019/68_S107.pdf)
27. Montes MC. Comparación de péptidos intestinales en mujeres postmenopáusicas con y sin osteoporosis: estudio de casos y controles. Universidad de Jaén. Departamento de Ciencias de la Salud. 2020 [acceso 27/07/2021]. Disponible en: [http://dspace.ujaen.es/bitstream/10953/1043/1/MONTES\\_CASTILLO\\_TESIS.pdf](http://dspace.ujaen.es/bitstream/10953/1043/1/MONTES_CASTILLO_TESIS.pdf)
28. Reyes FA, Pérez ML, Alfonso E, Céspedes Y, Ardevol E. Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Cuban Med. 2015 [acceso 07/02/2022];54(2):151-66. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232015000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000200006&lng=es).
29. Fontalvo JR, Daza R, Raad M, Pájaro N, Correa J, Villacob A, *et al.* Agonistas del receptor Glp-1: Desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta su rol en enfermedad renal diabética. Archivos de medicina. 2021 [acceso 07/02/2022];17(2):2-12. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/agonistas-del-receptor-glp1->

[desde-su-efecto-fisiologico-en-el-sistema-incretina-hasta-du-rol-en-enfermedad-renal-diabetica.pdf](#)

30. Tucker ME. La FDA aprueba la semaglutida para la diabetes tipo 2. Medscape. 2017 [acceso 31/10/2021]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/889631>

31. Tucker ME. La FDA aprueba el agonista oral de GLP-1 'Game-Changer' para la diabetes tipo 2. Medscape. 2019 [acceso 31/10/2021]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/918772>

32. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). La FDA aprueba un nuevo tratamiento farmacológico para el control de peso crónico, el primero desde 2014. 2021 [acceso 03/02/2022] Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-un-nuevo-tratamiento-farmacologico-para-el-control-de-peso-cronico-el-primero-desde>

33. VADEMECUM. Semaglutida. Spain. 2021 [acceso 02/02/2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-semaglutida-A10BJ06>

34. Semaglutida (Rx). Medicamentos y enfermedades. Medscape. 2022 [acceso 02/02/2022]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/ozempic-rybelsus-wegovy-semaglutide-1000174#10>

35. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Ozempic 0,25 mg solución inyectable en pluma precargada. 2018 [acceso 02/02/2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT\\_117251002.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT_117251002.html#1-nombre-del-medicamento)

36. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Rybelus 7 mg comprimidos. 2018 [acceso 03/02/2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430005/FT\\_1201430005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430005/FT_1201430005.html)

37. European Medicines Agency. Anexo I. Ficha técnica o resumen de características del producto (Ozempic). 2018 [acceso 03/02/2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/117251002/FT\\_117251002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/117251002/FT_117251002.pdf)

38. European Medicines Agency. Anexo I. Ficha técnica o resumen de características del producto (Rybelsus). 2018 [acceso 03/02/2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_es.pdf)

39. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de características del producto (Wegovy). 2018 [acceso 03/02/2022]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154093/anx\\_154093\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154093/anx_154093_es.pdf)

40. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, *et al.* Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(9):1242-51. DOI: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12932>

41. Wilding JP, 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. DOI: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2032183?articleTools=true>

42. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Sue D Pedersen, 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 Diabetes Endocrinol.* 2021[acceso 03/02/2022];397(10278):971-84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673621002130>
43. Rodbard HW, Dougherty T, Taddei-Allen P. Efficacy of oral semaglutide: overview of the PIONEER clinical trial program and implications for managed care. *The American Journal of Managed Care.* 2020 [acceso 03/03/2022];26(16 Suppl):S335-43. Disponible en: <https://www.ajmc.com/view/efficacy-of-oral-semaglutide-the-pioneer-clinical-trial-program-and-implications-for-managed-care>
44. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. Semaglutida oral per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. 2021 [acceso 03/03/2022]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/6867/semaglutida\\_oral\\_tractament\\_diabetis\\_mellitus\\_tipus2\\_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/6867/semaglutida_oral_tractament_diabetis_mellitus_tipus2_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
45. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, *et al.* Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(9):841-51. DOI: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901118>
46. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JP, Birch S, *et al.* Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2018;20(9):2210-19. DOI: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.13353>
47. 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;375:1834-44. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141>
48. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, *et al.* Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovascular diabetology.* 2019;18(1):1-12. DOI: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-019-0871-8>
49. Verma S, Fainberg U, Husain M, Rasmussen S, Rydén L, Ripa MS, *et al.* Applying REWIND cardiovascular disease criteria to SUSTAIN 6 and PIONEER 6: An exploratory analysis of cardiovascular outcomes with semaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2021 [acceso 31/10/2021];23(7):1677-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606902/>
50. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2019 [acceso 31/10/2021];394(10193):121-30. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31149-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31149-3/fulltext)
51. Jendle J, Birkenfeld AL, Polonsky WH, Silver R, Uusinarkaus K, Hansen T, *et al.* Improved treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly

- semaglutide in the SUSTAIN trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019 [acceso 31/10/2021];21(10):2315-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771774/>
52. Jódar E, Michelsen M, Polonsky W, Réa R, Sandberg A, Vilsbøll T, *et al.* Semaglutide improves health-related quality of life versus placebo when added to standard of care in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk (SUSTAIN 6). *Diabetes Obes Metab.* 2020 [acceso 31/10/2021];22(8):1339-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383680/>
53. Giménez S, Piskorz D, Demaría DM, Nanfara S, Lorenzatti A, Zapata G, *et al.* Toma de posición sobre los agonistas del receptor de GLP-1. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología.* 2021 [acceso 03/03/2022];50(2):4-10. Disponible en: <https://revistafac.org.ar/ojs/index.php/revistafac/article/view/205/118>
54. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, *et al.* Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2018 [acceso 03/03/2022];20(4):889-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29178519/>
55. SESCO. Profundizando en la eficacia, seguridad y eficiencia de un nuevo antidiabético: la semaglutida subcutánea. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha.. 2020 [acceso 03/03/2022];XXII(1). Disponible en: [https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/hem\\_2021\\_1profundizando\\_en\\_la\\_eficacia.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/hem_2021_1profundizando_en_la_eficacia.pdf)
56. Román A, Builes CA. Individualización del tratamiento. XVIII Memorias Curso de Actualización en Medicina Interna. 2018 [acceso 30/01/2022];142-51. Disponible en: [http://tesis.udea.edu.co/bitstream/10495/10899/1/UniversidadAntioquia\\_2018\\_Actualizacion\\_MedicinaInterna.pdf#page=142](http://tesis.udea.edu.co/bitstream/10495/10899/1/UniversidadAntioquia_2018_Actualizacion_MedicinaInterna.pdf#page=142)
57. Brody B. Los médicos hablan de un medicamento 'revolucionario' para bajar de peso. AARP. 2021 [acceso 30/01/2022]. Disponible en: <https://www.aarp.org/espanol/salud/farmacos-y-suplementos/info-2021/medicina-para-perder-peso-semaglutida.html>
58. Miramontes JP. Los arglp-1: una oportunidad para el tratamiento del riesgo cardiometabólico. Cuadernos de la redGDP. 2020 [acceso 31/10/2021];19-24. Disponible en: <https://www.redgdps.org/cuadernos/enfoque-cardio-metabolico-del-paciente-dm2/art-3.pdf>
59. Tejera C. Análogos de GLP-1 en diabetes tipo 2. ¿Cuándo utilizarlos y en qué tipo de pacientes? *Diabetes (Sociedad Española de Diabetes).* 2022 [acceso 31/10/2021]. Disponible en: [https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Analogos-GLP1-en-DM2-maqueta-revisada-Raquel-12.01.2022\\_01-OK.pdf](https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Analogos-GLP1-en-DM2-maqueta-revisada-Raquel-12.01.2022_01-OK.pdf)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.