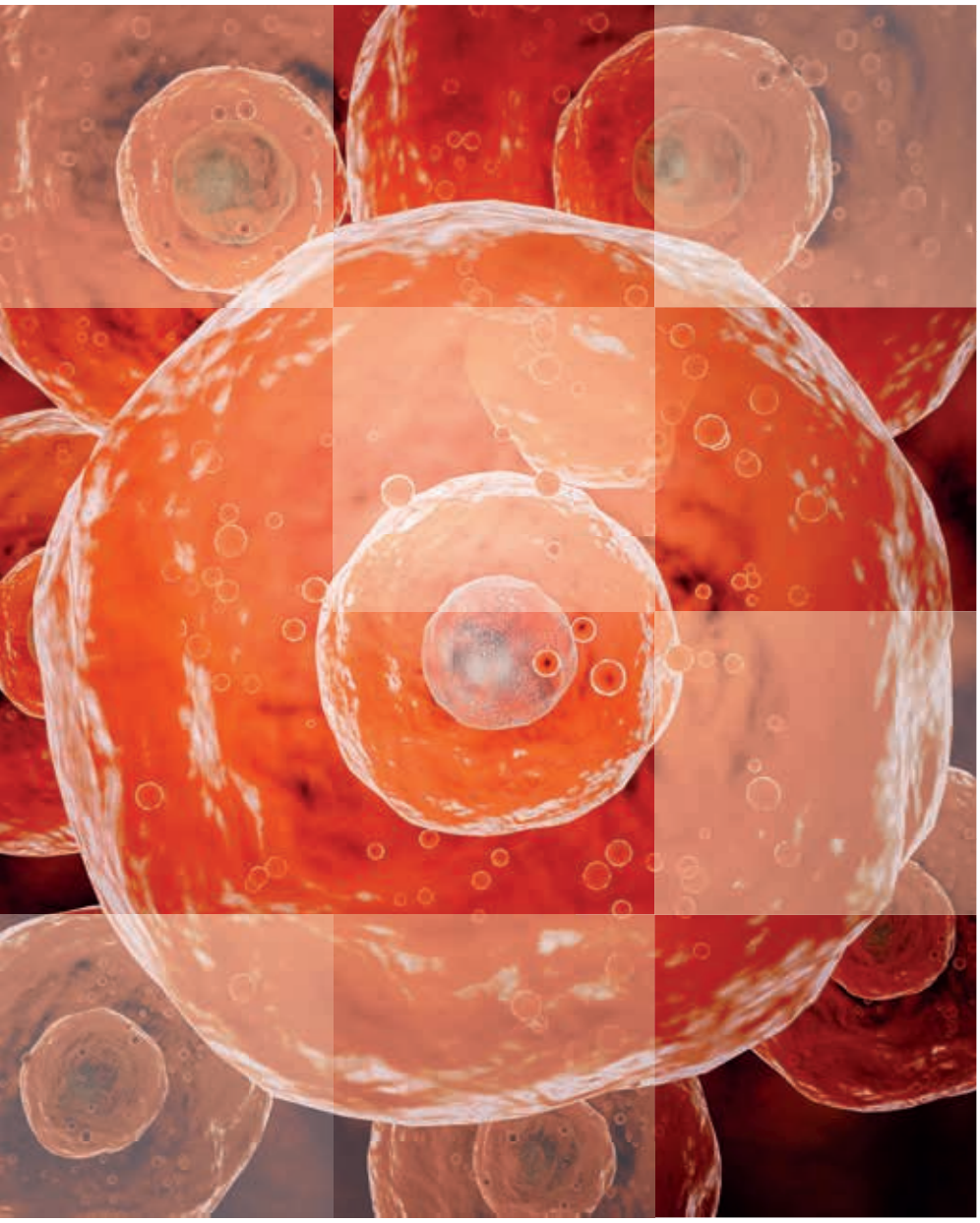
Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

Suplemento n.º 1 - 2020

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Agonistas del receptor de GLP-1

Coordinador:
Enrique Carretero Anibarro

Autores:
Javier Díez Espino
Juan José Gorgojo-Martínez
Virginia Bellido Castañeda
Enrique Carretero Anibarro
Ana María Cebrián Cuenca
Diego Murillo García
Manel Mata Cases

euromedice
VIVACTIS GROUP

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

Editor de la revista:
Enrique Carretero Anibarro

Secretarios de redacción:
Laura Romera Liébana
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Enrique Carretero Anibarro
Antonieta Vidal Tolosa
Xavier Mundet Tudurí

Web redGDPS:
www.redgdps.org

euromedice VIVACTIS GROUP

Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª
08008 Barcelona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-21312-2012
ISSN: 2013-9071

© 2020: De los autores.
© de la edición 2020: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como imagen general de la temática tratada en esta publicación, la ilustración de la portada muestra una vista microscópica de las células B humanas que desempeñan un papel importante en el sistema de respuesta inmune. Los pacientes con diabetes mellitus son más susceptibles a padecer enfermedades infecciosas debido a alteraciones en su sistema inmune.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail diabetespractica@redgdps.org.

SUMARIO:

Del monstruo de Gila a la terapia avanzada frente a la diabetes 2
Javier Díez Espino

Características de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Experiencia en vida real 5
Juan José Gorgojo-Martínez

Experiencia clínica en endocrinología con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 18
Virginia Bellido Castañeda

Mi experiencia clínica con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en la consulta de Atención Primaria 25
Enrique Carretero Anibarro

Posicionamiento de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en los algoritmos de tratamiento actuales 30
Ana María Cebrián Cuenca, Diego Murillo García

Evidencias científicas de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 39
Manel Mata Cases

Del monstruo de Gila a la terapia avanzada frente a la diabetes

Javier Díez Espino
Médico de familia. Equipo de Atención Primaria de Tafalla (Navarra). Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)

INTRODUCCIÓN

Desde que se sintetizara la exendina 4 a partir de la saliva de un lagarto del desierto de Arizona y, posteriormente, en 1995 la Food and Drug Administration (FDA) autorizara la comercialización de la exenatida hasta el momento actual (en el que disponemos de varios agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 [arGLP-1] como la versión prolongada de exenatida, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida y, más recientemente, semaglutida), hemos aprendido mucho de sus propiedades, y este conocimiento ha dado un vuelco al enfoque del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Si recordamos los viejos algoritmos de las guías de práctica clínica, estos se centraban, en cuanto al tratamiento farmacológico, en cuatro elementos: control glucémico, influencia sobre el peso, riesgo de hipoglucemia y precio. Obsérvese que tan solo en control glucémico era un aspecto positivo. A partir de ahí, en tanto en cuanto la DM2 es una enfermedad crónica y de curso progresivo, que genera complicaciones macro y microvasculares, en muchos casos en personas ancianas y con polipatología, los objetivos de control glucémico y el tratamiento que se han de emplear debían seleccionarse con el fin de evitar hacer más daño, básicamente debido al riesgo de hipoglucemia secundaria a la intensificación del tratamiento con sulfonilureas o insulina o los efectos adversos de este.

Pero este panorama está cambiando. Los estudios de seguridad cardiovascular con arGLP-1 nos están demostrando no solo que son fiables en este aspecto, sino también que son beneficiosos en el control glucémico y el peso corporal respecto a la reducción de eventos cardiovasculares.

Quizá a la vista de los resultados de estos estudios, que mejoran nuestra capacidad de alcanzar los objetivos de control glucémico con menos riesgo de hipoglucemia, deberíamos abrir el debate sobre la conveniencia de revisar los objetivos de control ante la presencia de complicaciones cardiovasculares, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca, en los que por temor a la hipoglucemia encaminábamos el esfuerzo terapéutico a un mejor control metabólico.

Los nuevos algoritmos de tratamiento (entre los que el de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud [redGDPS][1] fue pionero al contemplar no solo el control glucémico como elemento que se ha de valorar para la toma de decisiones, sino también las situaciones clínicas relevantes) han recogido este conocimiento y se van adaptando rápidamente (podría decirse que de forma vertiginosa) a las nuevas evidencias.

No obstante, en la actualidad y a pesar de todo lo expuesto, la realidad de nuestro país es que solo un pequeño porcentaje de los pacientes con DM2 en el que podrían estar indicados se encuentra en tratamiento con arGLP-1 aconsejados por su médico de familia, lo que llama la atención, ya que la mayoría de los pacientes que se podrían beneficiar de estos tratamientos son atendidos regularmente en las consultas de Atención Primaria. La necesidad de un visado, la no familiaridad con su uso, el hecho de que sean tratamientos inyectables o su precio son factores que, sin duda, influyen de forma determinante en esta situación.

El presente monográfico de *Diabetes Práctica* pretende salvar la brecha del conocimiento de los médicos de familia de una forma práctica y actualizada.

FISIOLOGÍA DE LAS INCRETINAS

Más allá de la insulina y el glucagón, el control metabólico de la glucosa depende de la acción de hormonas intestinales denominadas incretinas, que, según se ha demostrado, son esenciales para una correcta homeostasis de la glucosa[2].

La presencia de estas hormonas se sospechó tras comprobar que la glucemia se elevaba más cuando se administraba la misma cantidad de glucosa por vía parenteral comparativamente con la vía oral. Ante la posibilidad de que sustancias segregadas intestinalmente en respuesta a la ingesta indujeran una mayor secreción de insulina, se acuño el término «efecto incretina» (*INtestinal seCRETion of INsulin*) y, por extensión, «incretinas» para referirnos a los polipéptidos que se fueron identificando. Los dos péptidos más reconocidos por su efecto sobre el metabolismo glucé-

mico son el *glucose-dependent insulinotropic peptide* o péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y el *glucagon-like peptide-1* o péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que actúan sobre la célula β través de un receptor específico.

El GIP es un péptido de 42 aminoácidos que se sintetiza y se libera en las células K del duodeno y, en menor medida, en el yeyuno y el íleon, así como en las glándulas salivares y algunas zonas del sistema nervioso central. La liberación se produce tras la ingesta de hidratos de carbono y ácidos grasos. Induce la secreción de insulina dependiente de glucosa a través de su fijación a un receptor específico, el rGIP.

Su vida media es de unos 7 minutos y es sustrato de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), cuyo producto final de degradación tiene efectos antagónicos al GIP.

El GLP-1 es un polipéptido de 31 aminoácidos secretado por las células L del íleon terminal, región proximal del colon y también zonas del sistema nervioso central. Su forma activa se libera desde el intestino tras la ingesta de nutrientes, esencialmente hidratos de carbono y ácidos grasos, en proporción a su contenido calórico. Para realizar su función se fija a un receptor específico, el rGLP-1.

La administración de GLP-1 produce una reducción (dependiente de la dosis) del apetito y de la ingesta de alimentos, tanto en sujetos sanos como con diabetes mellitus (DM), y como consecuencia también causa una reducción de peso corporal. Esta acción hipofágica, al parecer, se produce a través de las células aferentes del nervio vago, cuya señal se envía al núcleo solitario y de este al núcleo arcuato, inhibiendo la ingestión de alimentos. La sección del nervio vago hace desaparecer esta respuesta.

Pero esta no es la única acción del GLP-1 que induce la reducción del apetito. Gastrointestinalmente, inhibe la secreción de ácido gástrico inducida por la ingesta de alimentos, retrasa el vaciado y promueve la distensión abdominal, todo lo cual produce sensación de saciedad.

Por otra parte, en el páncreas el GLP-1 estimula la síntesis de insulina dependiente de glucosa y biosíntesis de insulina incrementando su transcripción. Asimismo, frena la producción de glucagón. Además, se ha comprobado que regula la proliferación y regeneración de las células β en el islote pancreático y promueve la diferenciación de células β a partir de las células madre del epitelio del conducto pancreático.

En las personas con DM2 este efecto fisiológico se encuentra disminuido. La secreción de GIP (y sobre todo de GLP-1) se halla reducida. El efecto es parcialmente reversible en el caso del GLP-1; se produce un aumento de la liberación de insulina y se frena la de glucagón de forma dependiente de los niveles de glucosa, lo que disminuye el riesgo de hipoglucemia.

Por tanto, no es de extrañar el justificado interés que despertó por su efecto insulinotrópico y anorexígeno como diana para el tratamiento de la DM. Pero su vida media es muy corta en plasma, unos 2 minutos, y se transforma en péptidos inactivos mediante la DPP4. Las lógicas posibilidades llevaron a la búsqueda de fármacos que incrementaran el nivel de GLP-1 en plasma mediante la inhibición de la DPP4 y sustancias con efecto análogo al del GLP-1 con una mayor vida media, más resistentes a la degradación. Así, por una parte, se sintetizaron los inhibidores de la DPP4, con lo que se consiguió prolongar el efecto del GLP-1 endógeno, y, por otra parte, los arGLP-1, que proporcionaban de forma exógena una sustancia que activa el rGLP-1 y reproduce sus efectos. La exenatida fue el primer fármaco comercializado de esta familia, sintetizado a partir de la exendina 4, un péptido de 36 aminoácidos aislado del veneno del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*) y que reprodujo los efectos esperados. Con posterioridad se han comercializado otros fármacos de la familia: liraglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida, por citar los que están o se han comercializado en España.

Los efectos de los arGLP-1 reproducen las acciones del GLP-1. Se exponen de forma resumida a continuación y se recogen en la tabla 1[3].

RECUPERACIÓN DE LA SENSIBILIDAD A LA GLUCOSA DE LAS CÉLULAS β Y α

Estos fármacos aumentan la sensibilidad de la célula β a la glucosa, que se encuentra reducida en la DM2, de forma que las concentraciones de insulina habitualmente no cambian durante el tratamiento con estos fármacos. Así, se observa en una secreción mantenida de insulina en niveles más bajos de glucosa.

Por otra parte, también aumentan la sensibilidad a la glucosa de las células α, con lo que se produce una supresión de la secreción de glucagón por parte de estas células, lo que es responsable de una buena parte del descenso de los niveles de glucosa en pacientes con DM2 tratados con arGLP-1.

PROTECCIÓN DE LA CÉLULA β

Se considera que estos fármacos también actuarían protegiendo a la célula β, lo que se ha demostrado en experimentación animal y, probablemente, también se demostraría en humanos.

Tabla 1. Posibles acciones del péptido similar al glucagón tipo 1 y de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Modificada de Holst[3]

- Recuperación de la sensibilidad a la glucosa de las células β y α
- Protección de la célula β
- Inhibición del vaciado gástrico, la motilidad gastrointestinal y secreciones gastrointestinales
- Reducción del apetito y de la ingesta de alimento
- Ausencia de efecto directo sobre el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético
- Aumento de la excreción de sodio renal
- Efecto antiinflamatorio sistémico
- Interacción con el sistema nervioso entérico
- Presencia de receptores en el corazón

INHIBICIÓN DEL VACIADO GÁSTRICO, LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL Y SECRECIONES GASTROINTESTINALES

Es uno de los efectos más característicos tanto del GLP-1 nativo como de los agonistas y es responsable de una buena parte de sus efectos.

REDUCCIÓN DEL APETITO Y DE LA INGESTA DE ALIMENTO

La pérdida de peso constituye un elemento de gran importancia para el control de la DM y una de las características de estos fármacos. A pesar de que el mecanismo por el que se produce este efecto no está totalmente dilucidado, la reducción de la ingesta debida a la reducción del apetito parece una pieza fundamental para conseguirlo.

AUSENCIA DE EFECTO DIRECTO SOBRE EL HÍGADO, TEJIDO ADIPOSO Y MÚSCULO ESQUELÉTICO

Al contrario que otros fármacos como la metformina o las glitazonas, no se ha demostrado ningún efecto de estos fármacos sobre estos tejidos, que tienen una gran importancia en el desarrollo y tratamiento de la DM2.

AUMENTO DE LA EXCRECIÓN DE SODIO EN LOS RIÑONES

Se ha descrito la presencia de receptores de GLP-1 en las ateriolas aferentes y un efecto inhibitorio sobre los niveles de angiotensina II, lo que podría justificar el efecto renoprotector observado con estos fármacos.

EFECTO ANTIINFLAMATORIO SISTÉMICO

Parte del beneficio cardiovascular de estos fármacos podría estar mediado por su efecto antiinflamatorio, generado (entre otras razones) con la modulación de la respuesta inmunitaria entérica.

INTERACCIÓN CON EL SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

Los rGLP-1 se expresan ampliamente en las neuronas del sistema nervioso entérico y pueden desempeñar un papel importante motor y vascular del intestino, así como en la generación de impulsos ascendentes al cerebro en relación con el apetito y el control de glucosa.

PRESENCIA DE RECEPTORES EN EL CORAZÓN

Los conocimientos actuales no permiten relacionar directamente los beneficios cardiovasculares de estos fármacos con la expresión de los rGLP-1 en el corazón. Los rGLP-1 no se expresan ni en los fibroblastos ni en las células endoteliales ni del músculo liso coronarios, pero parece que se expresan en las cuatro cámaras cardíacas. Solo se ha demostrado su abundante presencia en el nódulo sinusal, por lo que el incremento de la frecuencia cardíaca observado con todos los arGLP-1 podría justificarse por este hecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Artola Menéndez S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. Diabetes Práctica 2017;08:57-60.
2. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132:2131-57.
3. Holst JJ. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist-status 2018. Ann Transl Med 2019;7:83.

Características de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Experiencia en vida real

Juan José Gorgojo-Martínez
Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN. POR QUÉ DEBERÍAMOS PRESCRIBIR UN AGONISTA DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

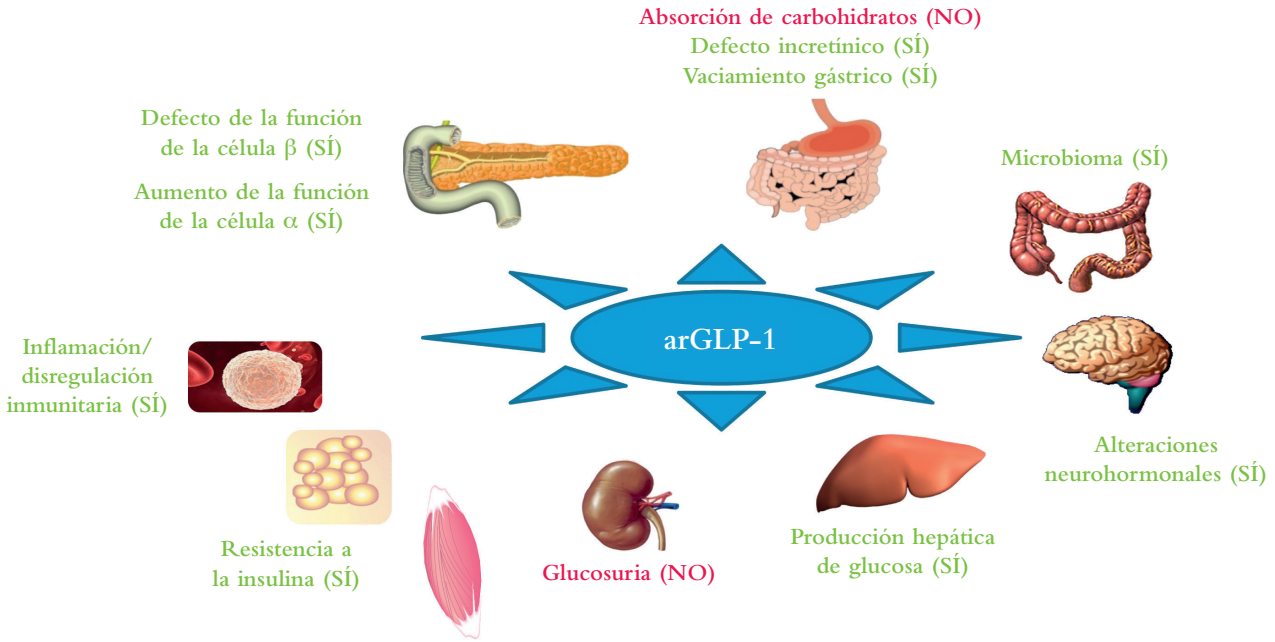
El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) humano es un miembro de la familia de hormonas glucorreguladoras denominadas incretinas. El efecto incretina parece estar disminuido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en comparación con sujetos sanos, en probable relación con una reducción de la masa de células β, aunque estos pacientes conservan una cierta capacidad de respuesta glucémica a la modulación farmacológica del GLP-1. La reducción de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) se produce a través del efecto del GLP-1 sobre las células α y β, mientras que el efecto sobre la glucemia posprandial (GPP) parece mediado por el retraso en el vaciamiento gástrico. En pacientes en ayunas con DM2, las acciones insulinotrópica y glucagonostática del GLP-1 contribuyen de forma similar a la reducción de la GPA[1]. La activación del receptor del GLP-1 induce, además, efectos no glucémicos en múltiples tejidos, bien por mecanismos directos, bien indirectos a través de vías neurales y endocrinas, como la inhibición de la apoptosis en los islotes de Langerhans, los efectos inotrópicos, cronotrópicos y protectores del miocardio, las acciones neurotróficas y neuroprotectoras en el sistema nervioso central, los efectos antiinflamatorios sistémicos, el efecto nefroprotector, la reducción de la presión arterial (PA), la mejoría del perfil lipídico, el efecto inhibitorio sobre la progresión de la placa de ateroma, el retardo en el vaciamiento gástrico, la pérdida de peso a expensas de masa grasa o la mejoría de la esteatosis hepática. La pérdida ponderal es secundaria al efecto anorexígeno mediado por receptores localizados en diversas regiones del sistema nervioso central, como el núcleo arcuato del hipotálamo y el circuito de recompensa mesolímbico[2-5].

La vida media del GLP-1 es tan solo de 2-3 minutos y se degrada en el tubo digestivo cuando se administra por vía oral, por lo que la industria farmacéutica ha desarrollado distintas estrategias para incrementar su efecto. Una de ellas son los agonistas del receptor del GLP-1 (arGLP-1), familia de péptidos de administración subcutánea que estimulan el receptor del GLP-1 humano. Los arGLP-1 son el grupo farmacológico que, de forma directa o indirecta, cubre un mayor número de vías patogénicas de la DM2, tales como la reducción del efecto incretina, el defecto de las células α y β pancreáticas, la resistencia insulínica en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, la alteración de la regulación del metabolismo de la glucosa mediada por el sistema nervioso central, las alteraciones de la microbiota intestinal, las alteraciones inmunológicas y la inflamación o la alteración en el vaciamiento gástrico (figura 1)[6,7].

Varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con arGLP-1 en pacientes con DM2 han mostrado superioridad de estos fármacos en el descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), peso o PA sistólica frente a la gran mayoría de medicamentos antihiperglucemiantes, como la metformina, las sulfonilureas, las glitazonas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o la insulina basal[8-11].

Además, estos fármacos no inducen hipoglucemias, al cesar su efecto en rangos bajos de glucosa plasmática. Algunos arGLP-1 han demostrado en pacientes con DM2 reducción de la morbimortalidad cardiovascular (CV), medida como un objetivo compuesto llamado *three-point major adverse cardiovascular events* (MACE3), que engloba muerte CV, infarto no mortal o ictus no mortal: liraglutida (estudio LEADER [*n* = 9340], prevención primaria y secundaria)[12,13], semaglutida (SUSTAIN 6 [*n* = 3297], prevención primaria y secundaria)[14], albiglutida (HARMONY OUTCOMES [*n* = 9463], prevención secundaria)[15] y dulaglutida (REWIND [*n* = 9901], prevención primaria y secundaria)[16,17]. En el estudio LEADER, una dosis de 1,8 mg/día s.c. de liraglutida redujo de forma significativa frente a placebo el MACE3, la mortalidad CV, la mortalidad por todas las causas y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) a expensas de la evolución a proteinuria. El componente significativo del MACE3 fue la mortalidad CV,

Figura 1. Efectos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) sobre las 11 vías patogénicas descritas en la diabetes mellitus tipo 2 (en verde, efecto directo o indirecto; en rojo, sin efecto)[6,7]



y el resto mostró una tendencia protectora. No hubo reducción significativa en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En el estudio SUSTAIN 6, las dosis de 0,5-1 mg/semana s.c. de semaglutida, a pesar de estar diseñada para no inferioridad, alcanzó la superioridad frente al placebo en el MACE3 y en la progresión de la ERC a expensas de la evolución a proteinuria. El componente significativo del MACE fue el ictus no mortal; hubo una tendencia protectora no significativa para el infarto agudo de miocardio no mortal. No se observó reducción significativa de la mortalidad CV o mortalidad por todas las causas ni de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En el estudio HARMONY OUTCOMES, una dosis de 30-50 mg/semana s.c. de albiglutida mostró superioridad en el MACE frente al placebo (el componente significativo era el infarto agudo de miocardio no mortal); el ictus no mortal evidenció una tendencia favorable no significativa. No se observó reducción significativa de la mortalidad CV o mortalidad por todas las causas ni de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Paradójicamente, se retiró la albiglutida del mercado por motivos comerciales. En el estudio REWIND, una dosis de 1,5 mg/semana s.c. de dulaglutida, en una población mayoritariamente en prevención primaria (68,5 %), también mostró superioridad en el MACE3 y en la progresión de la ERC a expensas de la evolución a proteinuria. El componente significativo del MACE3 fue el ictus no mortal. No se observó reducción significativa de la mortalidad CV o mortalidad por todas las causas ni de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. El estudio con 14 mg/día de semaglutida oral (PIONEER 6 [*n* = 3183], estudio de no inferioridad preaprobación en prevención primaria y secundaria), con poca potencia estadística para mostrar superioridad en MACE3, evidenció, no obstante, superioridad en los objetivos secundarios de mortalidad CV y de mortalidad por todas las causas[18].

Sin embargo, otros tres ECA de seguridad CV con arGLP-1 frente al placebo han resultado neutros en el objetivo primario CV: lixisenatida (ELIXA [*n* = 6068], pacientes tras síndrome coronario agudo, con un objetivo MACE4 que incluía MACE3 + hospitalización por angina inestable)[19], exenatida de liberación prolongada (LP) (EXSCEL [*n* = 14 752], prevención primaria y secundaria)[20] y el estudio no publicado con la bomba de exenatida ITCA-650 (FREEDOM-CV [*n* = 4156], estudio de no inferioridad preaprobación en prevención primaria y secundaria)[21]. Actualmente, están en marcha otros ensayos clínicos de seguridad CV con arGLP-1, como el SOUL con semaglutida oral y el AMPLITUDE-O con efpeglenatida s.c. semanal, y un ensayo clínico de seguridad renal con semaglutida s.c. (FLOW).

La evidencia es tan abrumadora que algunas sociedades científicas recomiendan ya el uso de arGLP-1 cardioprotectores como antihiperglucemiantes de primera línea (antes que la metformina) en pacientes con enfermedad CV o riesgo CV alto, puesto que no hay heterogeneidad de su efecto CV en los subgrupos con y sin metformina como tratamiento de base[22-24]. Para un número creciente de médicos, los

arGLP-1 han pasado a ser fármacos CV que también mejoran el control glucémico.

Además de su alta eficacia antihiperglucemiante y de sus efectos cardio y nefroprotectores observados en pacientes con DM2, cabe destacar la utilidad de los arGLP-1 como fármacos para el tratamiento de la obesidad. En el momento actual disponemos de la liraglutida en dosis de 3 mg/día[25] y se están llevando a cabo ECA con otros arGLP-1 como la semaglutida y la efpeglenatida. También se está explorando la eficacia de estos fármacos en enfermedades neurodegenerativas y en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. En un ECA en fase 2, la exenatida LP (2 mg/semana) mostró una mejoría en la escala motora MDS-UPDRS en pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con placebo[26], y en otro ECA en fase 2 la liraglutida incrementó la probabilidad de resolución histológica de la esteatohepatitis frente al placebo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica[27]. Estos resultados prometedores se tienen que confirmar en ECA en fase 3 actualmente en marcha.

En definitiva, los arGLP-1 se sitúan hoy en día como una opción preferente en el tratamiento del paciente con DM2 tras metformina, pero es probable que en los próximos años se posicionen como primer escalón terapéutico en determinados subgrupos de pacientes.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1. ¿TIENE IMPORTANCIA CLÍNICA?

Los arGLP-1 pueden clasificarse según diferentes características: estructura química, duración de acción, tamaño molecular, presentación galénica y número de receptores sobre los que actúan (tabla 1)[28-30]. Los arGLP-1 de gran tamaño, unidos a grandes proteínas, tienen dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica y llegar a los centros de la saciedad, por lo que es esperable, como en el caso de la albiglutida, un menor efecto sobre el peso corporal, en comparación con los arGLP-1 de tamaño pequeño[28]. En función de su estructura química, los arGLP-1 se dividen en dos grupos: análogos de la exendina 4 (incretin-miméticos) y análogos del GLP-1 humano (tabla 2). Los análogos de la exendina 4 derivan de un péptido de 39 aminoácidos aislado en la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila) y que tiene una homología del 53 % con el GLP-1 humano. La diferencia estructural con el GLP-1 humano confiere a la exendina 4 (y, por extensión, a los incretin-miméticos) resistencia a la inactivación por la DPP4. En nuestro país están actualmente aprobadas la exenatida diaria, la exenatida LP y la lixisenatida, y la efpeglenatida se encuentra ya en un desarrollo clínico avanzado. Los análogos de la exendina 4 se eliminan, principalmente, por filtración glomerular, reabsorción tubular y posterior degradación proteolítica, por lo que su aclaramiento se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Al tratarse de péptidos con una homología parcial con el GLP-1 humano, estos fármacos pueden provocar la formación de anticuerpos; aproximadamente el 2-3 % de los pacientes desarrollan anticuerpos inactivadores. Los análogos del GLP-1 humano tienen una homología estructural con el GLP-1 nativo y aumentan su vida media mediante modifi-

Tabla 1. Clasificación de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1[28-30]

a. Por su estructura química:
1. Análogos de la exendina 4 (incretin-miméticos): exenatida, exenatida LP, ITCA 650 (bomba de exenatida, en investigación)★, lixisenatida, efpeglenatida (en investigación)★
2. Análogos del GLP-1 humano: liraglutida, albiglutida (retirada)★, dulaglutida, semaglutida

b. Por su duración de acción:
1. Vida media corta: exenatida, lixisenatida
2. Vida media intermedia: liraglutida
3. Vida media larga: exenatida LP, albiglutida (retirada)★, dulaglutida, semaglutida, efpeglenatida (en investigación)★, ITCA 650 (bomba de exenatida, en investigación)★

c. Por el tamaño molecular:
1. Tamaño pequeño: exenatida, exenatida LP, ITCA 650 (bomba de exenatida, en investigación)★, lixisenatida, liraglutida, semaglutida
2. Gran tamaño: dulaglutida, albiglutida (retirada)★, efpeglenatida (en investigación)★

d. Por su presentación galénica:
1. Administración subcutánea:
   - Monoterapia: exenatida, exenatida LP, ITCA 650 (bomba de exenatida, en investigación)★, lixisenatida, liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida (retirada)★, efpeglenatida (en investigación)★
   - Combinación fija con insulina basal: iDegLira★, iGlarLixi (100 Ul/ml)★
2. Administración oral: semaglutida oral★

e. Por el número de receptores sobre los que actúan:
1. Agonistas selectivos del GLP-1 (monoagonistas): todos los anteriores
2. Agonistas duales GLP-1/GIP (*twincretinas*): tirzepatida (en investigación)★
3. Agonistas duales GLP-1/glucagón: cotadutida (en investigación)★
4. Triagonistas GLP-1/GIP/glucagón (en investigación)★

★ Fármacos no comercializados en España.
GIP: péptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; iDegLira: insulina degludec y liraglutida; iGlarLixi: insulina glargina y lixisenatida; LP: liberación prolongada.

Tabla 2. Características diferenciales de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 aprobados (se ha retirado la albiglutida por motivos comerciales; la semaglutida oral está aprobada por la Food and Drug Administration, pero no comercializada)[1]

Grupo	Análogos de la exendina 4			Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 humano			
Fármaco	**Exenatida**	**Exenatida LP**	**Lixisenatida**	**Liraglutida**	**Dulaglutida**	**Albiglutida**	**Semaglutida**
Administración	2 inyecciones/día s.c. (plumas de 5 y 10 µg)	1 inyección/semana s.c. (pluma de 2 mg)	1 inyección/día s.c. (plumas de 10 y 20 µg) Combinación fija con glargina (2 UI de iGlar/1 µg de lixisenatida o 3 UI de iGlar/1 µg de lixisenatida)	1 inyección/día s.c. (pluma multidosis de 0,6, 1,2 y 1,8 mg) Combinación fija con degludec (1 UI de degludec/ 0,036 mg de liraglutida)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 0,75 y 1,5 mg)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 30 y 50 mg)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 0,25, 0,5 y 1,0 mg) Comprimidos de 3, 7 y 14 mg (1 vez/día en ayunas)
Dosis	10 µg 2 veces/día	2 mg/semana	20 µg/día	1,2-1,8 mg/día	0,75-1,5 mg/semana	30-50 mg/semana	0,5-1,0 mg/semana (s.c.) 3-14 mg/día (oral)
Vida media	2,4 h	2,4 h una vez liberada (liberación sostenida)*	3 h	13 h	4 días	5 días	7 días
Metabolismo	Proteólisis renal			Degradación proteolítica en los órganos diana por endopeptidasas			
Eliminación	Renal			Mínima			
Indicación en insuficiencia renal	FGe >30 ml/min/1,73 m^2	FGe >50 ml/min/1,73 m^2	FGe >30 ml/min/1,73 m^2	FGe >15 ml/min/1,73 m^2	FGe >15 ml/min/1,73 m^2	FGe >30 ml/min/1,73 m^2	FGe >15 ml/min/1,73 m^2
Descenso de la HbA_{1c}**	<1 %	1-1,5 %	<1 %	1-1,5 %	1-1,5 %	<1 %	1,5-1,8 % (s.c.) 1,0-1,4 % (oral)
Hiperglucemia basal	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción marcada	Reducción intermedia	Reducción marcada
Excursiones de glucemia posprandial	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción modesta	Reducción modesta	Reducción intermedia
Insulina en ayunas	Incremento modesto			Incremento marcado			
Insulina posprandial	Reducción			Incremento modesto			
Glucagón basal	Reducción modesta			Reducción marcada			
Descenso de peso**	1-3 kg	1-3 kg	1-3 kg	2-3,5 kg	1-3 kg	<1 kg	4,5-6,5 kg (s.c.) 3,1-4,4 kg (oral)
Retraso del vaciamiento gástrico	Sí	No (taquifilaxia)	Sí	No (taquifilaxia)			
Frecuencia cardíaca	Sin cambios	Incremento moderado	Sin cambios	Incremento moderado			
Reducción del riesgo cardiovascular	No			Sí			
Protección renal	No			Sí	Sí	No	Sí
Inmunogenicidad	44 %	45 %	70 %	9 %	1,6 %	4 %	1-4 %
Efectos adversos	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea, reacción local	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea, reacción local	Náuseas, vómitos, diarrea, complicaciones de la retinopatía (rápido descenso de la HbA_{1c} en pacientes con retinopatía previa)

* La exenatida LP se libera gradualmente de las microesferas y alcanza dos picos de concentración (semana 2 y semana 6-7).
** Descenso respecto a los valores basales.
FGe: filtrado glomerular estimado; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iGlar: insulina glargina; LP: liberación prolongada.

caciones en su molécula, como la adición de un ácido graso (liraglutida y semaglutida), una molécula de albúmina (albiglutida) o la fracción constante de la inmunoglobulina G4 (dulaglutida). En nuestro país están comercializadas la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida, ya que se ha retirado del mercado la albiglutida. Los análogos del GLP-1 se metabolizan en los tejidos diana por la vía común de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación. Están protegidos del aclaramiento renal por su gran tamaño molecular o por su unión no covalente a la albúmina. Debido a su similitud estructural con el GLP-1 nativo, su inmunogenicidad es baja.

Los análogos de GLP-1 humano (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) han demostrado una reducción de morbimortalidad CV. Por el contrario, los análogos de la exendina 4 (exenatida, exenatida LP y lixisenatida) no han alcanzado la superioridad en ECA de seguridad CV. Una explicación podría ser que el diseño de los estudios, la población estudiada, la potencia, las retiradas o el mero azar son la causa de estas diferencias. Sin embargo, existen diferencias moleculares que pueden haber contribuido, al menos parcialmente, a estos resultados[9]:

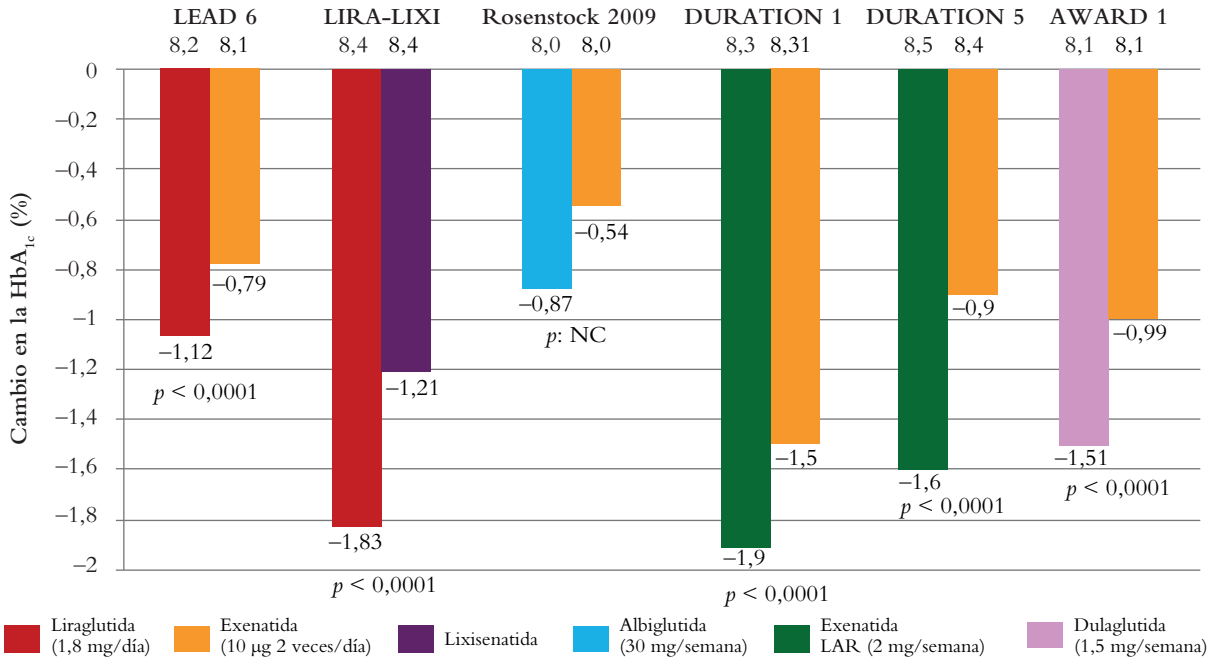
- Inmunogenicidad: los análogos de la exendina 4 son inmunogénicos y en algunos pacientes el fármaco se inactiva por anticuerpos; esto no sucede con los análogos del GLP-1 humano.
- Tolerabilidad: los análogos de la exendina 4 se metabolizan y se eliminan por el riñón, por lo que pueden acumularse en pacientes con ERC (precisamente los que tienen mayor riesgo CV) y favorecer su retirada por intolerancia gastrointestinal. Los análogos del GLP-1 humano no se eliminan por el riñón.
- Producción del metabolito GLP-1 (9-36): los análogos de la exendina 4 son totalmente resistentes a la inactivación por DPP4. Por el contrario, los análogos del GLP-1 humano se pueden metabolizar parcialmente en pequeñas cantidades de GLP-1 (9-36), lo que podría tener un efecto cardioprotector adicional[31,32].

En función de su duración de acción, los arGLP-1 se clasifican en agonistas de vida media corta y larga. Los arGLP-1 de vida media larga producen una estimulación prolongada del receptor de GLP-1, que condiciona un mejor control de la GPA y de la HbA_{1c}. Los arGLP-1 de vida media corta tienen un efecto menos marcado sobre la glucemia en ayunas y la secreción de insulina basal, pero inducen un descenso más acentuado de la GPP en la comida en la que se administran. El efecto sobre la GPP de los arGLP-1 de vida media corta parece mediado por un retardo en el vaciamiento gástrico, que condiciona una absorción más lenta de glucosa, puesto que los valores de insulina posprandial tras su administración son bajos. Además, parte del efecto ponderal y también de la intolerancia gastrointestinal de los arGLP-1 de vida media corta está causada por la sensación de plenitud gástrica. Por el contrario, el efecto sobre el vaciamiento gástrico de los arGLP-1 de vida media larga se pierde tras unas semanas de tratamiento por un mecanismo de taquifilaxia, por lo que estos fármacos reducen la GPP mediante la estimulación de la secreción de insulina y la supresión de glucagón y presentan una mejor tolerancia gastrointestinal[8,33].

Se han comunicado los resultados de varios ECA que han comparado arGLP-1 de vida media larga y corta[34-39]. Las conclusiones que podemos extraer de estos ensayos y de otros estudios farmacodinámicos[1] es que los arGLP-1 de vida media larga tienen un efecto más prolongado sobre el receptor del GLP-1 que la exenatida o la lixisenatida, por lo que su efecto sobre la GPA y la HbA_{1c} es mayor (figura 2). Los dos arGLP-1 de vida media corta muestran un efecto mantenido sobre el retardo en el vaciamiento gástrico en la comida en la que se administran, por lo que el efecto sobre la GPP en esa comida es mayor que con los arGLP-1 de vida media larga e independiente de la secreción posprandial de insulina. Sin embargo, el efecto sobre el perfil glucémico de 24 horas es superior con los arGLP-1 de vida media larga.

De acuerdo con su presentación galénica, podemos dividir los arGLP-1 en agonistas de administración en monoterapia (todos los que se han mencionado previamente) y en combinaciones fijas de arGLP-1 con insulina basal. Como resultado de su efecto sobre la GPP, todos los arGLP-1 tienen una acción sinérgica con la insulina basal que se ha demostrado en varios ECA, hasta el punto de que ya están comercializadas dos combinaciones fijas de insulina basal y arGLP-1 en el mismo dispositivo de inyección: iGlarLixi (combinación de 100 UI/ml [U100] de insulina glargina y lixisenatida) e iDegLira (combinación de insulina degludec U100 y liraglutida)[29]. En un estudio realizado con la combinación fija iGlarLixi en pacientes con DM2 mal controlados con insulina basal, la iGlarLixi redujo de forma significativa la HbA_{1c} frente al grupo que tituló glargina U100[40]. Hubo un modesto beneficio en el peso, pero no se observaron diferencias en hipoglucemias. En los ensayos clínicos del programa DUAL con la combinación fija de iDegLira, se ha observado superioridad en la reducción de HbA_{1c} frente al grupo de titulación de insulina basal (DUAL II y V) y no inferioridad frente a la terapia bolo basal (DUAL VII); se ha evidenciado, además, beneficio en la pérdida de peso, reducción de hipoglucemias y menores dosis diarias de insulina[41-43].

Figura 2. Reducción de la hemoglobina glucosilada observada en ensayos clínicos comparativos directos con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 de acción corta frente a los de acción prolongada[34-39]



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; LP: liberación prolongada; NC: significación estadística no comunicada.

Recientemente se ha desarrollado una forma galénica de semaglutida que permite su administración oral mediante su formulación conjunta con un ácido graso de pequeño tamaño potenciador de la absorción, el sodio N- [8 (2-hidroxilbenzoil) amino] caprilato (SNAC)[11,44]. Los comprimidos de 3,7 y 14 mg (junto con 300 mg de SNAC) se absorben en el estómago, donde el SNAC provoca un aumento localizado en el pH, lo que lleva a una mayor solubilidad y protección contra la degradación proteolítica y permite a la semaglutida su absorción gástrica por vía transcelular. A pesar de que esta absorción se caracteriza por una baja biodisponibilidad (se absorbe aproximadamente un 1 % de la semaglutida administrada) y cierta variabilidad día a día, estos factores pueden verse compensados por la administración diaria de una molécula cuya vida media es de una semana. La medicación se debe tomar en ayunas 30 minutos antes del desayuno, con medio vaso de agua y sin la administración conjunta de otros medicamentos. Los resultados del desarrollo clínico en fase 3 de la semaglutida oral se expondrán en el siguiente apartado.

En el momento actual se están desarrollando moléculas quiméricas de diseño capaces de actuar sobre varios receptores (poliagonistas), como los agonistas duales GLP-1/péptido inhibidor gástrico (GIP) (*twincretinas*), los agonistas duales GLP-1/glucagón y los triagonistas GLP-1/GIP/glucagón[30]. La acción multirreceptor incrementa la eficacia sobre el control glucémico y el peso, y en modelos preclínicos llega a tener un resultado ponderal similar al de la cirugía bariátrica[45]. En un ECA en fase 2, varias dosis del agonista dual semanal GLP-1/GIP tirzepatida fueron superiores a las de dulaglutida en descenso de HbA_{1c} y peso a 26 semanas. La dosis más alta de tirzepatida (15 mg) redujo la HbA_{1c} un 1,94 % y el peso un 11,3 kg[46]. Otro fármaco en desarrollo clínico es la cotadutida, un agonista dual de GLP-1/glucagón[47].

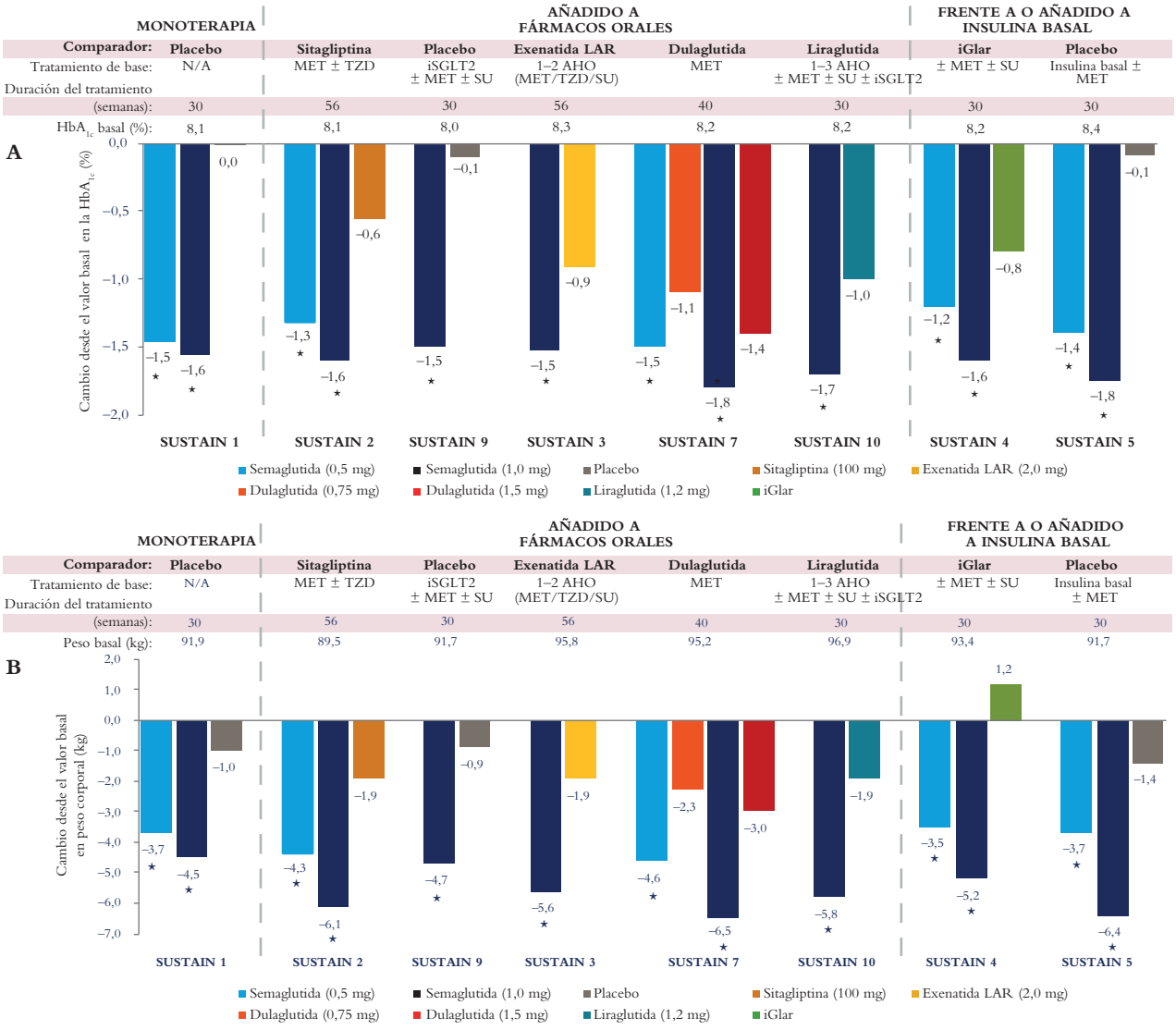
LA SEMAGLUTIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2. BIENVENIDOS A LA ERA DE LOS SUPERFÁRMACOS

El desarrollo farmacológico de los arGLP-1 se inició con la exenatida, un fármaco de tan solo 2,4 h de vida media que tenía que administrarse 2 veces/día y que conseguía descensos de HbA_{1c} de alrededor de un 1 %, y ha culminado en el momento actual con el lanzamiento de la semaglutida semanal, un arGLP-1 que podríamos denominar de cuarta generación. Nadie se hubiera imaginado hace tan solo unos años que en 2019 dispondríamos de un fármaco inyectable semanal que reduce la HbA_{1c} un 1,4-1,8 % a expensas tanto de la GPA como la GPP, que consigue descensos de peso de 4,5-6,5 kg a expensas de masa grasa, que es superior en control

glucémico y ponderal a la sitagliptina, la insulina glargina, la exenatida LP, la liraglutida, la dulaglutida y la canagliflozina (tabla 2 y figura 3), que no presenta riesgo de hipoglucemias ni interacciones farmacológicas y que además reduce la PA sistólica entre 3 y 7 mmHg, el riesgo de morbimortalidad CV un 26 %, el riesgo de ictus un 39 % y el riesgo de progresión de enfermedad renal un 36 %[10,14,48,49]. De hecho, para igualar los descensos de HbA_{1c} observados con la semaglutida en los ensayos clínicos, tendríamos que seleccionar combinaciones potentes de fármacos como iDegLira[50]. Se trata de un hito histórico en el tratamiento farmacológico de la DM2.

¿Por qué la semaglutida es no solo el mejor arGLP-1, sino también el mejor fármaco antihiperglucemiante comercializado en el momento actual? Aunque no tenemos todas las respuestas, las características estructurales de la molécula nos pueden ayudar a comprender su alta eficacia[51]. En primer lugar, se trata de un arGLP-1 de vida media larga (una semana), lo que permite una unión prolongada del fármaco a los receptores de GLP-1 distribuidos en múltiples órganos y una acción más duradera que otros arGLP-1 como la exenatida, la lixisenatida o la liraglutida. En segundo lugar, es una molécula de tamaño pequeño, lo que facilita su acceso a regiones del sistema nervioso central impli-

Figura 3. Eficacia de la semaglutida subcutánea semanal en control glucémico (**A**) y reducción de peso (**B**) en el programa de desarrollo clínico en fase 3 SUSTAIN[10,48,49]



★ $p < 0{,}0001$ frente al comparador.

AHO: antihiperglucemiantes orales; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iGlar: insulina glargina; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; LP: liberación prolongada; MET: metformina; N/A: no aplicable; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas (glitazonas).

cadas en el control de la ingesta, como el núcleo arcuato del hipotálamo o el sistema mesolímbico; gracias a ello la pérdida ponderal con semaglutida es superior a la de otros arGLP-1 de gran tamaño, como la albiglutida o la dulaglutida, cuya entrada en el sistema nervioso central es más limitada. Finalmente, la semaglutida es un análogo del GLP-1 humano, es decir, tiene una elevada homología con el GLP-1 nativo, a diferencia de los análogos de la exendina 4, cuya homología con el GLP-1 humano es solo de un 50 %. Esta característica resulta clave en términos de inmunogenicidad, eliminación renal y, probablemente, de cardioprotección, como se ha comentado previamente.

El desarrollo clínico en fase 3 de la semaglutida (SUSTAIN) incluye 11 ECA (más otros 3 en países asiáticos) con pacientes en diferentes estadios de la historia natural de la enfermedad. En todos los casos la semaglutida se ha mostrado eficaz y superior a diferentes comparadores, tanto en las poblaciones globales como en distintos subgrupos estudiados en función de edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), etc. Entre un 67 y un 80 % de los pacientes consiguen alcanzar una HbA_{1c} <7 % y entre un 45 y un 66 % de pacientes bajan >5 % el peso corporal con la dosis de 1 mg semanal. Hay muy pocos pacientes no respondedores al fármaco[10,14,48,49]. La semaglutida es, además, un fármaco seguro. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, propios de la clase terapéutica, pero se pueden minimizar titulando la dosis de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica. En el estudio de seguridad CV SUSTAIN 6 hubo un incremento de las complicaciones relacionadas con la retinopatía, pero análisis posteriores sugieren que el efecto no parece relacionado con el fármaco, sino con su alta eficacia, de tal modo que aquellos pacientes con retinopatía diabética avanzada previa, HbA_{1c} basal elevada, insulinizados y que bajaron más del 1,5 % la HbA_{1c} en las primeras 16 semanas de tratamiento tuvieron mayor riesgo de estas complicaciones, pero esto también sucedió en el grupo de placebo[52].

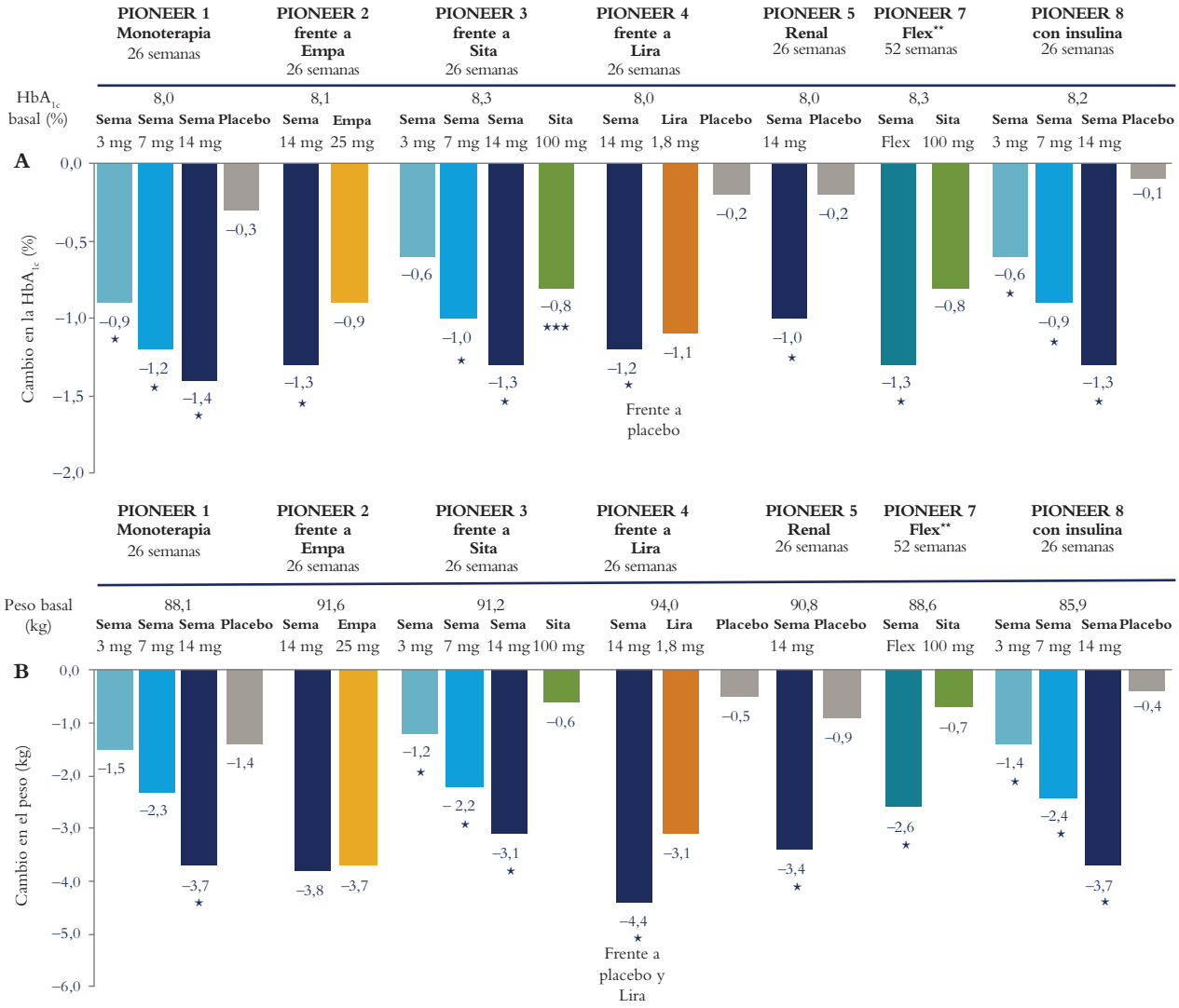
La irrupción de la semaglutida oral en el panorama de los arGLP-1 abre la opción de un uso generalizado de estos fármacos, actualmente poco prescritos por médicos de Atención Primaria o por especialistas no endocrinólogos. En el programa de desarrollo clínico PIONEER (ocho ECA con pacientes en diferentes estadios de la historia natural de la enfermedad), la semaglutida oral (dosis de 3,7 y 14 mg) ha conseguido descensos de HbA_{1c} del 1,0-1,4 % respecto al valor basal y reducciones de peso de 3,1-4,4 kg, algo inferiores a los obtenidos por la semaglutida semanal, aunque no hay comparaciones directas entre la semaglutida (1 mg) s.c. semanal y la semaglutida (14 mg) oral (figura 4). La semaglutida (14 mg) fue superior a la empagliflozina (25 mg) y la sitagliptina (100 mg) y no inferior a la liraglutida (1,8 mg) en el control glucémico a 26 semanas, y fue superior a la sitagliptina y la liraglutida y no inferior a la empagliflozina en la reducción de peso[53-58]. Como se ha comentado previamente, en el estudio PIONEER 6 la semaglutida oral redujo aproximadamente un 50 % la mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas[18]. Está en marcha el estudio SOUL, que va a incluir a más de 9000 pacientes con el objetivo primario de demostrar una reducción significativa de MACE3 en población con DM2 y riesgo CV alto. La Food and Drug Administration (FDA) acaba de aprobar en EE. UU. la comercialización de la semaglutida oral en pacientes con DM2.

EXPERIENCIA CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 EN VIDA REAL: REDUCIR LA DISTANCIA ENTRE LA EFICACIA DEL ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y LA EFECTIVIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Se han publicado varios estudios en nuestro país que evaluaron la efectividad de los arGLP-1 en vida real[59-64]. El perfil del paciente en el que se indica un arGLP-1 en España tiene una edad media de 59 años, un IMC medio de 38 kg/m^2 y una HbA_{1c} media del 8-8,5 %. Los resultados de estos estudios son muy homogéneos y muestran un descenso de HbA_{1c} del 1 % y una pérdida de peso de 3,5-4,5 kg en períodos de seguimiento que oscilan entre 6 a 24 meses. Además, se aprecia mejoría de otros factores de riesgo CV como la PA y el perfil lipídico. Cuando el estudio se centra en aquellas subcohortes con HbA_{1c} basal >7 %, el descenso de HbA_{1c} suele alcanzar el 1,5 %. El elevado IMC basal se explica por la restricción administrativa de financiación de arGLP-1 solo a los pacientes con IMC >30 kg/m^2, decisión que carece de fundamento científico (los motivos son exclusivamente económicos y cortoplacistas) y que está privando de un tratamiento con beneficios metabólicos y CV demostrados a un gran número de pacientes.

El beneficio CV de los arGLP-1 se ha corroborado en grandes estudios internacionales de cohorte. En un estudio poblacional retrospectivo de la base de datos británica THIN, se estudiaron cohortes emparejadas de pacientes con DM2 expuestos a arGLP-1 (n = 8345) y no expuestos a arGLP-1 (n = 16 541). El 55 % de la cohorte recibió liraglutida y el 42 % exenatida. Los pacientes tratados con arGLP-1 tuvieron una reducción de la mortalidad por todas las causas de un 36 % durante un período de observación medio de 32 meses, y este beneficio fue similar en los grupos de riesgo CV alto y bajo[65]. En un estudio poblacio-

Figura 4. Eficacia de la semaglutida oral diaria en control glucémico (**A**) y reducción de peso (**B**) en el programa de desarrollo clínico en fase 3 PIONEER (los resultados mostrados corresponden al objetivo primario y al estimador por «política de tratamiento» [*treatment policy estimand*])[53-58]



* Superioridad estadística frente a placebo o comparador activo.
** El objetivo primario en el PIONEER 7 fue la proporción de pacientes con HbA_{1c} <7,0 %.
*** La Sita (100 mg) es estadísticamente superior a la Sema (3 mg).
Empa: empagliflozina; Flex: pauta flexible; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; Lira: liraglutida; Sema: semaglutida; Sita: sitagliptina.

nal de cohortes emparejadas (23 402 pacientes tratados con liraglutida y 23 402 pacientes tratados con iDPP4) realizado en Suecia y Dinamarca, se observó a lo largo de 3,3 años de seguimiento medio una reducción del 10 % en el MACE3 y del 22 % en la mortalidad CV en aquellos pacientes tratados con liraglutida[66].

Tenemos muy pocos datos en vida real con semaglutida y con escaso tiempo de seguimiento. En el registro canadiense SPARE (n = 887 pacientes), con un seguimiento de 3-6 meses y solo un 37 % con la dosis de 1 mg, se observó una reducción de HbA_{1c} del 0,9 % (HbA_{1c} basal del 8,3 %), una pérdida ponderal de 3,1 kg y una reducción de la PA sistólica de 5,1 mmHg[67]. Cabe destacar que en el 60,5 % de esta cohorte se realizó un cambio desde un iDPP4 a semaglutida. En un estudio realizado con pacientes de la base de datos HIRD de EE. UU. (n = 107), la HbA_{1c} se redujo a los 4 meses un 1,3 % (HbA_{1c} basal del 8,5 %)[68]. En este estudio, un 30,8 y un 9,4 % de pacientes hicieron un cambio a semaglutida desde otro arGLP-1 y desde un iDPP4, respectivamente.

Los pacientes *naive* para arGLP-1 a los que se prescribió semaglutida mostraron un descenso de HbA_{1c} del 2,0 % (HbA_{1c} basal del 9,2 %). En los datos comunicados no se especifica el porcentaje de pacientes con 0,5 y 1 mg al final del seguimiento. Dada la lenta titulación de la semaglutida, necesitamos estudios con seguimiento de al menos un año para determinar la verdadera efectividad del fármaco en vida real.

A pesar de todos los datos publicados (tanto ECA como estudios observacionales en vida real), la prescripción de arGLP-1 sigue siendo marginal. En el estudio observacional prospectivo DISCOVER, que ha incluido a 15 992 pacientes de 38 países de todo el mundo, la prescripción de arGLP-1 tras metformina solo se realizó en un 1,9 % de los pacientes, con una variación interregional del 0,1-4,5 %[69]. Además, otros estudios han mostrado una baja adherencia y persistencia con arGLP-1 a 12 meses, lo que impacta sobre la efectividad de estos fármacos en vida real[70]. Las causas de este fenómeno son multifactoriales e incluyen los efectos adversos gastrointestinales, las expectativas exageradas de algunos médicos y pacientes, la complejidad del dispositivo de inyección o la frecuencia de administración. Es esperable que la aparición en el mercado de arGLP-1 semanales de alta eficacia con dispositivos de inyección simples y baja variabilidad de respuesta o el desarrollo de arGLP-1 orales reduzcan sensiblemente el problema de adherencia y persistencia de este grupo terapéutico.

CONCLUSIONES

El paradigma de fármaco antihiperglucemiante ideal debería ser una molécula de alta eficacia y posología sencilla que cubra el mayor número de mecanismos patogénicos de hiperglucemia en un paciente determinado, que pueda iniciarse precozmente en la historia natural de la diabetes mellitus, con objeto de prevenir un deterioro progresivo de la célula β, y que favorezca la pérdida ponderal, especialmente de grasa visceral, sin incrementar el riesgo de hipoglucemias y otros efectos adversos graves. Además, debería tener un efecto beneficioso sobre otros factores de riesgo CV como la PA o el perfil lipídico y sobre la propia morbimortalidad CV y renal. Los arGLP-1 de nueva generación como la semaglutida cumplen gran parte de estas premisas y se sitúan en el momento actual como una opción preferente en el tratamiento del paciente con DM2 tras metformina, o incluso antes, pero se necesita una mayor divulgación de los beneficios metabólicos y CV de este grupo entre la comunidad médica para incrementar notablemente su baja prescripción en la práctica clínica real. Si este artículo contribuye a ello, habrá cumplido con creces su objetivo.

PUNTOS CLAVE

- Varios ensayos clínicos han mostrado superioridad de los arGLP-1 frente a otros fármacos antihiperglucemiantes, incluida la insulina basal, en el descenso de HbA_{1c}, peso y PA sistólica, con bajo riesgo de hipoglucemias. Además, los análogos del GLP-1 humano (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) han demostrado una reducción de la morbimortalidad CV. Este efecto no se ha observado con los análogos de la exendina 4 (exenatida y lixisenatida).
- La semaglutida semanal es no solo el mejor arGLP-1, sino también el mejor fármaco antihiperglucemiante comercializado en el momento actual. En los ensayos clínicos reduce la HbA_{1c} entre el 1,4 y el 1,8 % a expensas tanto de la glucemia basal como de la GPP; consigue descensos de peso entre 4,5 y 6,5 kg a expensas de la masa grasa; es superior en control glucémico y ponderal a la sitagliptina, la insulina glargina, la exenatida LP, la liraglutida, la dulaglutida y la canagliflozina; no presenta riesgo de hipoglucemias ni interacciones farmacológicas y reduce la PA sistólica entre 3 y 7 mmHg, el riesgo de morbimortalidad CV un 26 %, el riesgo de ictus un 39 % y el riesgo de progresión de enfermedad renal un 36 %
- Los estudios en vida real con arGLP-1 en España muestran una efectividad similar a los resultados observados en los ensayos clínicos. Sin embargo, a pesar de toda la evidencia publicada y de su posicionamiento preferente en las guías tras metformina, la prescripción de este grupo terapéutico (no solo en nuestro país, sino en todo el mundo) sigue siendo marginal. La elevada eficacia de la semaglutida semanal, junto con la próxima comercialización de la semaglutida oral, probablemente contribuirá a un notable incremento en el uso de los arGLP-1.

CONFLICTO DE INTERESES

Juan José Gorgojo Martínez ha recibido en los últimos cinco años honorarios como asesor de AstraZeneca, Janssen Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novo Nordisk y Pfizer; honorarios por conferencias de Abbott, AbbVie Inc., AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Esteve, Janssen Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer, Roche Pharma y Sanofi-Aventis; y honorarios por actividades de investigación clínica de AstraZeneca, Novo Nordisk y Sanofi-Aventis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorgojo-Martínez JJ. Efecto de los distintos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en la glucemia posprandial. Diabetes Práctica 2019;10(Supl Extr 1):S1-41.
2. Drucker DJ. The ascending GLP1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. Diabetes 2018;67:1710-9.
3. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. Diabetes Obes Metab 2018;20(Suppl 1):S5-21.
4. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. Nat Rev Endocrinol 2018;14:390-403.
5. Kim DS, Choi HI, Wang Y, Luo Y, Hoffer BJ, Greig NH. A new treatment strategy for Parkinson's disease through the gut-brain axis: the glucagon-like peptide-1 receptor pathway. Cell Transplant 2017;26:1560-71.
6. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β-cell-centric classification schema. Diabetes Care 2016;39:179-86.
7. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is It time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? Yes! GLP1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. Diabetes Care 2017;40:1121-7.
8. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? Diabetes Metab Res Rev 2019;35:e3070.
9. Gorgojo-Martínez JJ. New glucose-lowering drugs for reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Hipertens Riesgo Vasc 2019;36:145-61.
10. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, Le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomized controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019. [Epub ahead of print.]
11. Bucheit J, Pamulapati LG, Carter NM, Malloy K, Dixon D, Sisson E. Oral semaglutide: a review of the first oral glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Diabetes Technol Ther 2019. [Epub ahead of print.]
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
13. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:839-848.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
15. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al.; Harmony Outcomes Committees and Investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1519-29.
16. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-30.
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:131-8.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;381:841-51.
19. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57.
20. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39.
21. Intarcia. Intarcia Announces successful cardiovascular safety results in phase 3 FREEDOM-CVO trial for ITCA 650, an investigational therapy for type 2 diabetes. 2016. Disponible en: URL: https://www.intarcia.com/media/media-archive/press-releases/intarcia-announces-successful-cardiovascular-safety-results-in-p.html [último acceso: 20 de septiembre de 2019].
22. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2019 executive summary. Endocr Pract 2019;25:69-100.
23. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019. [Epub ahead of print.]
24. Castro A, Marzal D, Arrarte V, Campuzano R, Dalmau R, Fernández R, et al. Abordaje integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o de muy alto riesgo cardiovascular. REC: CardioClinics 2019 54:183-92.

25. Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: the XENSOR Study. Int J Clin Pract 2019. [Epub ahead of print.]
26. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017;390:1664-75.
27. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016;387:679-90.
28. Gorgojo-Martínez JJ. Mi experiencia con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 frente a otros agonistas del receptor del GLP1. Endocrinol Diabetes Nutr Supl 2017;1:19-28
29. Valentine V, Goldman J, Shubrook JH. Rationale for, Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP1RA Fixed-Ratio Combination Products, IDegLira and IGlarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. Diabetes Ther 2017;8:739-52.
30. Brandt SJ, Götz A, Tschöp MH, Müller TD. Gut hormone polyagonists for the treatment of type 2 diabetes. Peptides 2018 Feb;100:190-201.
31. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. Diabetes Metab 2017;43(Suppl 1):S20-7.
32. Hou J, Manaenko A, Hakon J, Hansen-Schwartz J, Tang J, Zhang JH. Liraglutide, a long-acting GLP1 mimetic, and its metabolite attenuate inflammation after intracerebral hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab 2012;32:2201-10.
33. Aroda VR. A review of GLP1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. Diabetes Obes Metab 2018;20(Suppl 1):S22-33.
34. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al.; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009;374:39-47.
35. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. Diabetes Care 2016;39:1501-9.
36. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al.; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008;372:1240-50.
37. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1301-10.
38. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care 2014;37:2159-67.
39. Rosenstock J, Reusch J, Bush M, Yang F, Stewart M; Albiglutide Study Group. Potential of albiglutide, a long-acting GLP1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. Diabetes Care 2009;32:1880-6.
40. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. Diabetes Care 2016;39:1972-80.
41. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bøttcher SG, et al.; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care 2014;37:2926-33.
42. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al.; DUAL V Investigators. Effect of Insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. JAMA 2016;315:898-907.
43. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care 2018;41:1009-16.
44. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, Golor G, Søndergaard FL, Thomsen M, et al. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human GLP1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Clin Pharmacokinet 2019;58:781-91.
45. Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. Nat Med 2015;21:27-36.
46. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. Lancet 2018;392:2180-93.
47. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, et al. MEDI0382, a GLP1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. Lancet 2018;391:2607-18.
48. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes

with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. Diabetes Metab 2019. [Epub ahead of print.]

49. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab 2019. [Epub ahead of print.]
50. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. Diabetes Obes Metab 2015;17:965-73.
51. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:155.
52. 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 Obes Metab 2018;20:889-97.
53. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al.; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2019;42:1724-32.
54. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al.; PIONEER 2 investigators. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 Trial. Diabetes Care 2019. [Epub ahead of print.]
55. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al.; PIONEER 3 Investigators. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1466-80.
56. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3A trial. Lancet 2019;394:39-50.
57. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al.; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3A trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:528-39.
58. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al.; PIONEER 8 investigators. Efficacy, safety and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin ± metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 Trial. Diabetes Care 2019. [Epub ahead of print]
59. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Escalada-San Martín J, Ángel Rubio Herrera M, Lopez de la Torre Casares M. Clinical effects of liraglutide in a real-world setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. Diabetes Ther 2015;6:173-85.
60. Gorgojo-Martínez JJ, Gargallo-Fernández MA, Brito-Sanfiel M, Lisbona-Catalán A. Real-world clinical outcomes and predictors of glycaemic and weight response to exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: the CIBELES project. Int J Clin Pract 2018;72:e13055.
61. Gorgojo-Martínez JJ. Mi experiencia con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 frente a otros agonistas del receptor del GLP1. Endocrinol Diabetes Nutr Supl 2017;1:19-28
62. Gorgojo-Martínez JJ, Feo-Ortega G, Serrano-Moreno C. Effectiveness and tolerability of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2016;12:1856-63.
63. Tofé S, Argüelles I, Mena E, Serra G, Codina M, Urgeles JR, et al. Real-world GLP1 RA therapy in type 2 diabetes: a long-term effectiveness observational study. Endocrinol Diabetes Metab 2018;2:e00051.
64. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlacho B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: real-world evidence from a Mediterranean area. Curr Med Res Opin 2019;35:1735-44.
65. Toulis KA, Hanif W, Saravanan P, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under glucagon-like peptide-1 agonists: a population-based, open cohort study. Diabetes Metab 2017;43:211-6.
66. Svanström H, Ueda P, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Use of liraglutide and risk of major cardiovascular events: a register-based cohort study in Denmark and Sweden. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:106-14.
67. Brown RE, Liu AR, Mahbubani R, Aronson R. Semaglutide in patients with type 2 diabetes: real-world analysis in the Canadian LMC Diabetes Registry: the SPARE Study. Diabetes 2019; 68(Suppl 1):995-P.
68. Visaria A, Dang-Tan T, Petraro PV, Nepal BK, Willey V. Real-world effectiveness of semaglutide in early users from a U.S. Commercially Insured (CI) and Medicare Advantage (MA) population. Diabetes 2019;68(Suppl 1): 1006-P.
69. Nicolucci A, Charbonnel B, Gomes MB, Khunti K, Kosiborod M, Shestakova MV, et al. Treatment patterns and associated factors in 14 668 people with type 2 diabetes initiating a second-line therapy: results from the global DISCOVER study programme. Diabetes Obes Metab 2019. [Epub ahead of print.]
70. Mody R, Huang Q, Yu M, Zhao R, Patel H, Grabner M, et al. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States. Diabetes Obes Metab 2018. [Epub ahead of print.]

Experiencia clínica en endocrinología con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Virginia Bellido Castañeda

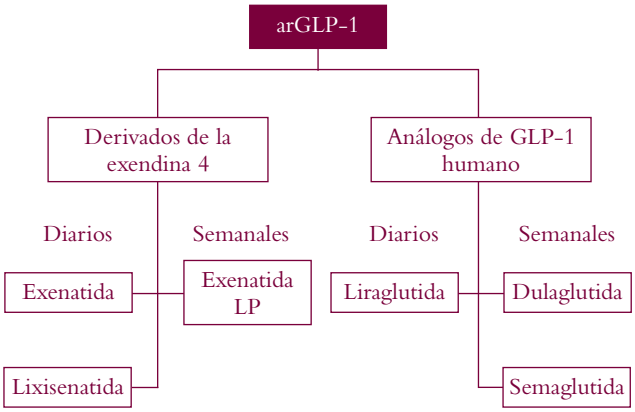
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces

El número cada vez mayor de opciones disponibles para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la complejidad de los pacientes suponen un reto constante a la hora de identificar el enfoque de tratamiento más adecuado. En los últimos años hemos asistido a un cambio de paradigma en el manejo de la diabetes mellitus (DM). Actualmente, se aboga por un enfoque integral, individualizado y multifactorial, que debe ir más allá del control glucémico por sí solo. Es importante tener en cuenta las comorbilidades de cada paciente, priorizar la pérdida ponderal o minimizar la ganancia de peso y evitar otros efectos secundarios, como las hipoglucemias. Además, en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) o renal, se recomienda priorizar el uso de fármacos que hayan demostrado beneficio en este sentido[1-4].

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) son un grupo farmacológico cuyos efectos facilitan la consecución de estos objetivos. Mejoran el control glucémico por su efecto incretínico, inducen pérdida ponderal por su efecto anorexigénico central y el retraso del vaciamiento gástrico, con bajo riesgo intrínseco de hipoglucemias y con beneficio sobre otros factores de riesgo cardiovascular (RCV), como la hipertensión arterial o el perfil lipídico[5]. Se clasifican según su estructura química en arGLP-1 derivados de la exendina 4 (lixisenatida, exenatida y exenatida de liberación prolongada [LP]) y análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) humano (liraglutida, albiglutida y semaglutida)[6]. Según su duración de acción se clasifican en arGLP-1 de corta duración (lixisenatida y exenatida) y larga duración (exenatida LP, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida). La lixisenatida, la exenatida y la liraglutida son de administración diaria, mientras que la exenatida LP, la albiglutida (actualmente retirada del mercado), la dulaglutida y la semaglutida son de administración semanal (figura 1).

En esta revisión se intenta dar una visión práctica de la eficacia y seguridad de los arGLP-1 y su posicionamiento en el tratamiento, a través de la experiencia clínica en endocrinología y la evidencia científica, tomando como base los principales determinantes que conducen a la elección de un fármaco en el manejo de la DM2, las cinco **P**: **P**otencia (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]), pérdida de **P**eso, **P**lus más allá de HbA_{1c} y peso, **P**recauciones (seguridad y efectos adversos) y aspectos **P**rácticos (tabla 1).

Figura 1. Clasificación de los arGLP-1 disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2



arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; LP: liberación prolongada.

POTENCIA EN TÉRMINOS DE CONTROL GLUCÉMICO

Los arGLP-1 producen una reducción consistente y potente de la HbA_{1c}, del 0,4-1,8 %. La eficacia es mayor con los arGLP-1 de larga duración, a excepción de la albiglutida. Han demostrado superioridad frente al resto de antihiperglucemiantes orales, y una eficacia generalmente mayor frente a la insulina basal, con menor riesgo de hipoglucemia[7,8]. Si bien existen todavía pocos datos que comparen los arGLP-1 con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), la semaglutida (1 mg) ha demostrado recientemen-

Tabla 1. Comparación de los diferentes agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 disponibles

	Diarios			Semanales		
	Exenatida	**Lixisenatida**	**Liraglutida**	**Exenatida LP**	**Dulaglutida**	**Semaglutida**
Potencia (HbA_{1c})	+	+	++	+	++	+++
Pérdida de peso	+	+	++	+	++	+++
Plus:						
• Beneficio cardiovascular (MACE)	No conocido	±	++	(+)	++	++
• Beneficio renal	±	(+)	+	±	+	+
Precauciones (seguridad):						
• Náuseas/vómitos	–	–	–	–	–	–
Aspectos Prácticos:						
• Administración	2 veces/día	1 vez/día	1 vez/día	1 vez/semana	1 vez/semana	1 vez/semana
• Posología	10 µg 2 veces/día	20 µg/día →	1,2-1,8 mg/día →	2 µg/semana	0,75 mg/semana 1,5 mg/semana	0,50-1 mg/semana →
• Dispositivo:						
- Uso único o múltiple	Múltiple	Múltiple	Múltiple	Único	Único	Múltiple
- Dispositivos disponibles (dosis máxima)	5 o 10 µg	10 o 20 µg	1,8 mg	2 mg	0,75 o 1,5 mg	0,25, 0,5 o 1 mg
• Adherencia	(+)	+	++	+	+++	+++
• Uso en ERC (FG límite)	30 ml/min/ 1,73 m^2	30 ml/min/ 1,73 m^2	15 ml/min/ 1,73 m^2	50 ml/min/ 1,73 m^2	15 ml/min/ 1,73 m^2	15 ml/min/ 1,73 m^2

→: necesidad de titulación; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; LP: liberación prolongada; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

te, en el estudio SUSTAIN 8, superioridad frente a la dosis diaria de la canagliflozina (300 mg) en pacientes no controlados con metformina[9].

Entre los arGLP-1 de larga duración, la semaglutida es el que ha demostrado una mayor potencia en términos de reducción de HbA_{1c}, seguido por la dulaglutida y la liraglutida (eficacia comparable entre ambos en reducción de HbA_{1c}[10]) y la exenatida LAR[11]. 1 mg de semaglutida ha demostrado superioridad frente a 1,5 mg de dulaglutida (–1,8 frente al –1,4 %), 1,2 mg de liraglutida (–1,5 frente al –1,0 %) y exenatida LP (–1,5 frente al –0,9 %), y 0,5 mg de semaglutida han demostrado superioridad frente a 0,75 mg de dulaglutida (–1,5 frente al –1,1 %)[12-14].

La eficacia observada en vida real es coherente con los resultados de los ensayos clínicos[15,16]. La mejoría del control glucémico es mayor cuanto mayor es la HbA_{1c} basal, con reducciones de HbA_{1c} de hasta >2 %, pero mantienen su eficacia independientemente del nivel de HbA_{1c} basal, lo que permite alcanzar objetivos de control glucémico en un número significativo de pacientes en la práctica clínica. Esto sitúa a los arGLP-1 como una de las opciones preferentes de tratamiento después de la metformina, o en escalones posteriores asociados a otros antihiperglucemiantes orales o insulina, y como opción preferente, en términos de control glucémico, cuando la distancia al objetivo de HbA_{1c} es >1 %, siempre que no existan datos de insulinopenia[2]. Asimismo, se consideran de elección en pacientes que precisen un primer inyectable[1].

PÉRDIDA DE PESO

Más del 80 % de las personas con DM tienen sobrepeso u obesidad. Una reducción moderada de peso (≥5 %), mantenida en el tiempo, ha demostrado mejorar el control glucémico y otros factores de RCV, y reducir la necesidad de fármacos hipoglucemiantes[17]. El efecto sobre el peso es, por tanto, un factor determinante a la hora de seleccionar un tratamiento. Fármacos como las sulfonilureas, la pioglitazona y la insulina producen aumento de peso, mientras que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) son neutros, y otros, como los iSGLT-2 y los arGLP-1, inducen pérdida ponderal.

En pacientes con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal ≥25 kg/m^2), en los que es prioritaria la pérdida de peso, se recomiendan como terapias preferentes de segunda línea tras la metformina los iSGLT-2 y los arGLP-1[1,2], aunque hay que

considerar que los arGLP-1 solo están financiados en España en pacientes con un índice de masa corporal ≥30 kg/m^2.

La pérdida de peso es un componente importante del efecto de los arGLP-1, tanto en la mejoría del control como en la sensación de bienestar de los pacientes, lo que les motiva en muchos casos a seguir perdiendo peso en vida real. Un estudio danés que evaluó las preferencias de los pacientes con DM2 teniendo en cuenta varios atributos que pueden estar asociados con el tratamiento, encontró que los pacientes valoraban más la pérdida de peso frente a la reducción de la HbA_{1c}, las hipoglucemias, la necesidad de inyecciones o la necesidad de controles de glucemia capilar[18].

La pérdida de apetito a través de los receptores de GLP-1 central se ha descrito como el principal mecanismo implicado en la pérdida de peso. Todos los arGLP-1 han demostrado algún grado de pérdida de peso, aunque la magnitud varía entre las diferentes moléculas. Estas diferencias en el potencial de pérdida de peso pueden suponer una razón para elegir uno u otro fármaco. Los arGLP-1 de larga duración son los que han demostrado una mayor pérdida de peso, a excepción de la albiglutida. Esta pérdida de peso varía en los ensayos clínicos entre 1,5 y 6 kg a las 30 semanas. La semaglutida es el que ha demostrado una mayor pérdida de peso, seguido de la liraglutida (1,8 mg), la dulaglutida y la exenatida LAR[19]. La semaglutida en dosis de 1 mg ha demostrado superioridad, respectivamente, frente a la liraglutida en dosis de 1,2 mg (–5,8 frente a –1,9 kg), la dulaglutida en dosis de 1,5 mg (–6,5 frente a 3,0 kg) y la exenatida LP (–5,6 frente a –1,9 kg), y la semaglutida en dosis de 0,5 mg ha demostrado superioridad frente a la dulaglutida en dosis de 0,75 mg (–4,6 frente a –2,3 kg)[12-14].

En vida real, la variabilidad interindividual respecto a la pérdida de peso es mayor que en el control glucémico, dado que algunos sujetos tratados con arGLP-1 pierden poco peso, mientras que otros pierden hasta 25 kg en seis meses[16,20,21]. Habitualmente, se alcanza una meseta en la pérdida de peso a los seis meses de tratamiento que se mantiene siempre que exista una buena adherencia al tratamiento.

«PLUS» MÁS ALLÁ DE CONTROL GLUCÉMICO Y PESO

Efecto esperable sobre otros factores de riesgo cardiovascular

Todos los arGLP-1 reducen la presión arterial sistólica en 2-5 mmHg, con efectos menos consistentes sobre la presión arterial diastólica. Además, modifican ligera pero favorablemente el perfil lipídico, fundamentalmente mediante disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos[22].

Beneficio cardiovascular y renal

La ECV aterosclerótica (definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica) es la principal causa de morbimortalidad en personas con DM, y es el principal contribuyente a los costes directos e indirectos de la DM2.

Si bien existen diferencias en los diseños y las características de los pacientes incluidos en los estudios de seguridad cardiovascular, hasta la fecha actual, podemos decir que dos estudios con iSGLT-2 (EMPAREG-OUTCOME, con empagliflozina, y CANVAS, con canagliflozina) y cuatro estudios con arGLP-1 (LEADER, con liraglutida; SUSTAIN 6, con semaglutida; HARMONY, con albiglutida; y REWIND, con dulaglutida) han demostrado beneficio cardiovascular, con reducción del objetivo primario compuesto (eventos adversos cardiovasculares mayores [MACE]) en pacientes con ECV establecida o riesgo RCV alto. Además, los iSGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) han demostrado reducir la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca[23,24]. El mecanismo de acción de los iSGLT-2 se produce rápidamente, lo que sugiere un mecanismo hemodinámico, mientras que el beneficio con los arGLP-1 se produce más lentamente, lo que sugiere un mecanismo antiaterotrombótico y antiinflamatorio[25].

Dentro de la familia de arGLP-1, la liraglutida ha demostrado una reducción del 13 % del MACE a 3,2 años, fundamentalmente a expensas de una disminución de la mortalidad cardiovascular; la semaglutida ha evidenciado una reducción del 26 % del MACE a 2,1 años, sobre todo a expensas de una disminución de los accidentes cerebrovasculares y, finalmente, la dulaglutida ha probado una reducción del 12 % del MACE a 5,4 años, también a expensas de una disminución de los accidentes cerebrovasculares. En los estudios con liraglutida y semaglutida, el 81 y el 83 % de los pacientes tenían ECV establecida, respectivamente. En el estudio REWIND, con dulaglutida, solo el 31,4 % de los pacientes incluidos tenía ECV establecida, lo que permite extender el beneficio cardiovascular con dulaglutida a un amplio abanico de pacientes, incluyendo aquellos sin ECV previa[24].

Ante estos resultados, en pacientes con DM2 y ECV se recomienda incorporar un fármaco que haya demostrado

beneficio en este sentido. En una encuesta realizada a especialistas en endocrinología de España, en la que se exponían diferentes situaciones clínicas, no se llegó a un acuerdo respecto a elegir un iSGLT-2 o un arGLP-1 de eficacia demostrada para el tratamiento de pacientes con DM2 y ECV establecida, probablemente porque no se diferenció entre ECV aterosclerótica y riesgo de insuficiencia cardíaca[26]. A la luz de la evidencia actual, se recomienda el uso preferente de un arGLP-1 en caso de ECV aterosclerótica preexistente y de un iSGLT-2 en caso de riesgo de insuficiencia cardíaca[1,2].

En cuanto al riñón, la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida también han demostrado beneficio, fundamentalmente a expensas de una disminución de la progresión a albuminuria[24]. A diferencia de los iSGLT-2, no frenan de manera significativa la caída del filtrado glomerular. Su uso debe considerarse, por tanto, en pacientes con enfermedad renal crónica, siempre que los iSGLT-2 estén contraindicados (por ejemplo, por la función renal).

PRECAUCIONES (SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS)

Los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea) son el principal efecto secundario de los arGLP-1, presentes hasta en el 30 % de los pacientes. En general son de intensidad leve-moderada, más frecuentes en las primeras 4-8 semanas, y disminuyen gradualmente con el tiempo. Son más habituales con los arGLP-1 de acción corta. Las moléculas que precisan titulación de dosis (liraglutida y semaglutida) permiten realizar un escalado más lento en caso de presentar náuseas o vómitos. Explicar a los pacientes la naturaleza leve y transitoria de estos síntomas, así como evitar comidas copiosas y ricas en grasa, puede ayudar a mejorar la tolerancia gastrointestinal.

El riesgo intrínseco de hipoglucemia con los arGLP-1 es muy bajo, por su mecanismo de acción incretínico. El riesgo aumenta con el uso concomitante con sulfonilureas o insulina. Por ello, en caso de combinación con una sulfonilurea, es recomendable reducir la dosis o suspenderla. En caso de combinación con insulina, también hay que considerar reducir la dosis un 10-20 %, especialmente si la HbA_{1c} es <8 %.

Actualmente, no existen datos epidemiológicos que sustenten sólidamente otros efectos secundarios que se han cuestionado, como el riesgo de pancreatitis o cáncer de páncreas. En los estudios de seguridad cardiovascular, que han incluido a un gran número de pacientes, con un seguimiento de 2-5 años, no se ha demostrado este riesgo, lo que confirma la seguridad de los arGLP-1.

ASPECTOS PRÁCTICOS

Frecuencia de administración y dispositivo de inyección

La frecuencia de administración ha ido evolucionando, desde 2 veces/día (exenatida) a 1 vez/día (lixisenatida y liraglutida) y, finalmente, a 1 vez/semana (exenatida LP, dulaglutida y semaglutida), lo que ha permitido simplificar el tratamiento.

Existen también diferencias en los dispositivos de administración. El más complejo actualmente es el dispositivo de exenatida LP, que requiere una agitación fuerte para alcanzar una suspensión uniforme, y el más sencillo es el dispositivo de dulaglutida, en el que el paciente ni ve ni manipula la aguja. Estos dos dispositivos son de un solo uso, mientras que el resto están preparados para la administración de múltiples dosis. En el caso de la exenatida diaria, la lixisenatida y la semaglutida, hay que cambiar de dispositivo al aumentar la dosis en la fase de titulación. Las diferencias entre unos y otros pueden condicionar diferencias en la adherencia y, por tanto, en la eficacia del tratamiento. Un factor determinante es la frecuencia de administración, con mayores tasas de adherencia y persistencia del tratamiento con la administración semanal[27].

Uso en la insuficiencia renal

A excepción de la exenatida, todos los arGLP-1 pueden usarse sin ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (filtrado glomerular estimado [FGe]: 50-80 ml/min/1,73 m^2) o moderada (FGe: 30-50 ml/min/1,73 m^2). La exenatida LP no se recomienda con FGe <50 ml/min/1,73 m^2, mientras que la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida pueden usarse con FGe de hasta 15 ml/min/1,73 m^2, sin necesidad de ajuste de dosis[19].

La posibilidad de uso en la insuficiencia renal (sin necesidad de ajuste de dosis) manteniendo la eficacia en el control glucémico y el peso (sin hipoglucemias) y con buena tolerancia, sitúa a los arGLP-1 como una opción preferente de tratamiento en este tipo de pacientes. Así se refleja en los resultados de la encuesta realizada a especialistas en endocrinología comentada previamente, en la que se describe que en pacientes con FGe entre 30 y 60 ml/min/1,73 m^2 el uso de arGLP-1 está desplazando el uso de iDPP4 e incluso de insulina[26].

Ajuste de otros antihiperglucemiantes orales o insulina

Los arGLP-1 pueden combinarse con todos los antihiperglucemiantes orales o insulinas, salvo con iDPP4. Dado que comparten mecanismo de acción, habría que suspender el iDPP4 al iniciar el tratamiento con arGLP-1.

Para evitar el riesgo de hipoglucemias, en caso de combinación con una sulfonilurea, es recomendable reducir la dosis o suspenderla. En caso de combinación con insulina, hay que considerar reducir la dosis un 10-20 %, especialmente si la HbA_{1c} inicial es <8 %.

POSICIONAMIENTO DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

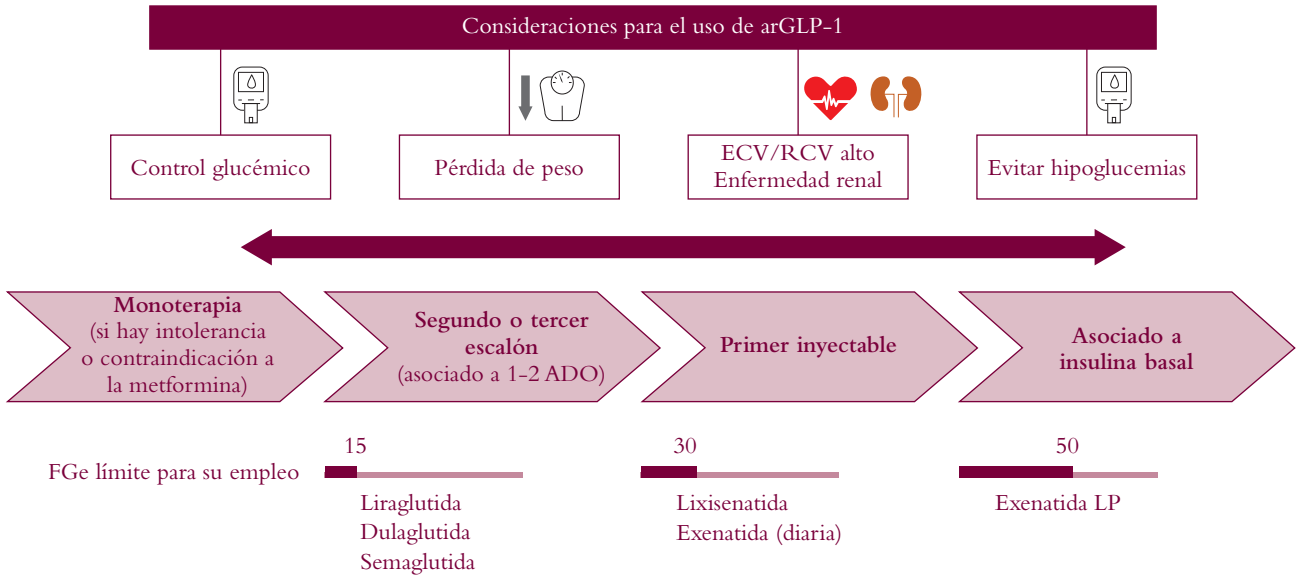
Los arGLP-1 pueden utilizarse en todas las fases evolutivas de la enfermedad: en monoterapia en pacientes no controlados con dieta y ejercicio, en los que la metformina no sea adecuada por intolerancia o contraindicaciones (liraglutida, dulaglutida o semaglutida) y en combinación con otros antihiperglucemiantes orales o insulina cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no alcancen los objetivos individualizados de control (figura 2).

La eficacia descrita en términos de control glucémico y peso, el beneficio cardiovascular y renal, sin riesgo de hipoglucemias, con buena tolerancia y con la posibilidad de utilización en insuficiencia renal, unido a la facilidad de administración y posología, sitúa a los arGLP-1 como una opción preferente de tratamiento en muchos pacientes. Cabe hacer hincapié en que más del 50 % de las personas con DM2 tienen obesidad (índice de masa corporal ≥30 kg/m^2)[28], y, en muchos casos, se podrían beneficiar de un tratamiento con arGLP-1. Asimismo, por su eficacia en la reducción de la HbA_{1c}, se consideran de elección como primer inyectable, antes de la insulina basal. Y, en caso de pacientes ya insulinizados, suponen una alternativa para la optimización del tratamiento con insulina basal, en lugar de la adición de insulina rápida.

CONCLUSIONES

Los arGLP-1 ocupan un lugar importante en el tratamiento de la DM2. Con una potencia superior a otros antihiperglucemiantes orales e insulina, permiten alcanzar un buen control glucémico, una pérdida significativa de peso, mejoría de otros factores de RCV y (en el caso de la liraglutida, la dulaglutida, y la semaglutida) beneficio cardiovascular y renal. Su eficacia está contrastada en cualquier estadio de la enfermedad, y su seguridad ha quedado demostrada. La comodidad de administración, especialmente en aquellos semanales, y la posibilidad de uso combinado con otros antihiperglucemiantes orales o insulina basal, unido a su eficacia y efectos más allá

Figura 2. Posicionamiento de los arGLP-1 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2



ADO: antihiperglucemiantes orales; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; LP: liberación prolongada; RCV: riesgo cardiovascular.

del control glucémico, los sitúan como una opción preferente de tratamiento en muchas personas con DM2.

PUNTOS CLAVE

- Los arGLP-1 mejoran el control glucémico e inducen pérdida ponderal, en combinación con otros antihiperglucemiantes orales o insulina.
- La liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida han demostrado beneficio cardiovascular y renal.
- Los arGLP-1 son bien tolerados en general, con bajo riesgo de hipoglucemia.
- Las diferencias entre los distintos arGLP-1 en cuanto a frecuencia de administración y eficacia pueden ayudar a la elección de uno u otro en función de las características del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018;61:2461-98.
2. Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, De la Torre Casares ML, et al. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. Endocrinol Diabetes Nutr 2019;66:443-58.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2019 executive summary. Endocrine Practice 2019;25:69-100.
4. Gomez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: actualización 2018. Endocrinol Diabetes Nutr 2018;65:611-24.
5. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. Nat Rev Endocrinol 2018;14:390-403.
6. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? Diabetes Metab Res Rev 2019;35:e3070.
7. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. Diabetes Obes Metab 2017;19:524-36.
8. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt E, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. DMSO 2017;10:123-39.
9. Lingvay I, Catarig A-M, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, Le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:834-44.
10. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2014;384:1349-57.
11. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. Diabetes Metab 2019;45:409-18.
12. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab 2019. [Epub ahead of print.]
13. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): a 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2018;41:258-66.
14. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3B trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275-86.
15. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlacho B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: prescription according to reimbursement constraints and guideline recommendations in Catalonia. J Clin Med 2019;8:1389.
16. Tofé S, Argüelles I, Mena E, Serra G, Codina M, Urgeles JR, et al. Real-world GLP-1 RA therapy in type 2 diabetes: a long-term effectiveness observational study. Endocrinol Diabetes Metab 2019;2:e00051.

17. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015;115:1447-63.
18. Bøgelund M, Vilsbøll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark – a discrete choice experiment. Curr Med Res Opin 2011;27:2175-83.
19. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? Eur J Endocrinol 2019;181:R211-34.
20. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Escalada-San Martín J, Ángel Rubio Herrera M, López de la Torre Casares M. Clinical effects of liraglutide in a real-world setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. Diabetes Ther 2015;6:173-85.
21. Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from «real world» data, observational studies and meta-analyses. Diabetes Obes Metab 2018;20:47-58.
22. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Circulation 2017;136:849-70.
23. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. Diabetologia 2019;62:357-69.
24. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776-85.
25. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, Berger JS, Schwartzbard AZ. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction. J Am Coll Cardiol 2018;72:1856-69.
26. Morillas C, Escalada J, Palomares R, Bellido D, Gómez-Peralta F, Pérez A. Treatment of type 2 diabetes by patient profile in the clinical practice of endocrinology in Spain: Delphi study results from the Think Twice Program. Diabetes Ther 2019;10:1893-907.
27. Guerci B, Charbonnel B, Gourdy P, Hadjadj S, Hanaire H, Marre M, et al. Efficacy and adherence of glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in real-life settings. Diabetes Metabol 2019;45:528-35.
28. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.

Mi experiencia clínica con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en la consulta de Atención Primaria

Enrique Carretero Anibarro

Médico de familia. Centro de Salud de Herrera (Sevilla). Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)

Cada día nos despertamos con una novedad terapéutica en el mundo de la diabetes mellitus (DM), mientras que hace años los sanitarios disponíamos de escasas y poco efectivas herramientas terapéuticas. Afortunadamente, en este momento el abanico de posibilidades es tan amplio que muchas veces nos planteamos cuál es el tratamiento más adecuado para cada uno de nuestros pacientes con DM tipo 2 (DM2).

A pesar de que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) son un grupo terapéutico que lleva con nosotros varios años, todavía no los estamos utilizando al nivel que las guías de prescripción recomiendan. Aún son unos grandes desconocidos para algunos profesionales de Atención Primaria (AP), sea por falta de información, inercia terapéutica, resistencia del paciente a su vía de administración o por las limitaciones del visado farmacéutico.

En el momento actual están comercializados en nuestro medio exenatida, lixisenatida, liraglutida, exenatida de liberación prolongada, dulaglutida y, recientemente, semaglutida. Son fármacos inyectables por vía subcutánea, en 2 dosis diarias (exenatida), 1 vez/día (liraglutida y lixisenatida) o 1 vez/semana (exenatida de liberación prolongada, dulaglutida y semaglutida).

Disponemos de evidencia científica que respalda las bondades de este grupo terapéutico; además de reducir la hemoglobina glucosilada, aportan a nuestros pacientes otros beneficios añadidos que les otorga ese plus que nos ayuda en el manejo del paciente con DM2 (pérdida de peso, reducción de la presión arterial, del colesterol total y de los triglicéridos).

La saturación en el mundo de la DM ha podido suponer que muchos compañeros se pierdan en esta vorágine de novedades y por ello es necesaria una labor formativa por parte de las sociedades científicas. La Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) lleva largo tiempo volcándose en la formación de los profesionales de AP en el campo de la DM.

Dadas las características de este grupo, es precisamente en AP donde podemos realizar un mejor manejo al inicio del tratamiento. En AP podemos llevar a cabo un seguimiento más cercano del paciente, citándolo con regularidad para así poder acompañarlo en el escalonamiento de las dosis si fuese preciso, promover la educación en hábitos saludables, resolver dudas sobre el tratamiento y, con ello, promover el empoderamiento del paciente.

Por este motivo, desde la destreza adquirida en el ejercicio de la práctica clínica (siempre respaldada por evidencia científica), vamos a intentar explicar de una forma totalmente práctica cómo puede ser el manejo de este grupo terapéutico en el paciente con DM2 que acude a las consultas de AP.

Intentaremos enumerar diferentes situaciones que se pueden dar con los arGLP-1, plantear dudas, dar consejos y posibles soluciones resolutivas con el objetivo de adquirir habilidades que nos ayuden a un mejor manejo de este grupo de medicamentos.

EL DISPOSITIVO Y ADMINISTRACIÓN

Hay dispositivos que llevan incorporada la aguja y no es preciso colocarla y otros nos proporcionan las agujas en el envase junto con el dispositivo y tan solo hay que colocarlas; en cuanto a los que no vengan acompañados de agujas, las utilizables son las mismas que usamos con las plumas de insulina.

El manejo es similar al de las plumas de insulina. Es fundamental que cada aguja utilizada se deseche (esto significa que una aguja solo sirve para un pinchazo); los dispositivos que llevan incorporada la aguja también deben desecharse. Probablemente el tamaño de la aguja más adecuado sea el de

4 mm, porque buscamos una administración subcutánea y este modelo nos ayuda a no profundizar hasta el músculo.

Antes de la aplicación conviene comprobar que la solución del dispositivo es transparente; si no, se debe desechar en su totalidad.

Si el dispositivo es una pluma, como también hacemos con las insulinas, conviene purgarla antes de utilizarla (una simple gotita es suficiente); con ello evitaremos burbujas de aire y también nos servirá para comprobar que la pluma no está defectuosa. En los dispositivos que lleven la aguja incorporada se suele observar esa gotita.

El almacenamiento de la pluma o dispositivo también es importante. Antes del primer uso: se debe conservar en nevera (2 a 8 °C). Después del primer uso: puede mantenerse a temperatura ambiente siempre y cuando esta no sea superior a 30 °C, por lo que en épocas más calurosas quizás sea necesario guardarla en el frigorífico. En caso de viaje, para no exponer el dispositivo a altas temperaturas podríamos utilizar algún medio de enfriamiento, como una nevera portátil. No se debe congelar, por lo que no se debe utilizar si se ha congelado. Cuando no se use, no debe exponerse a la luz.

A la hora de la administración es aconsejable que mantengamos el dispositivo aplicado sobre la piel 5-6 segundos para asegurar la correcta administración; además, algunos dispositivos realizan un sonido audible (tipo clic).

La inyección se administra 1 vez/día (liraglutida y lixisenatida), 2 veces/día (exenatida) y también disponemos de presentaciones semanales (exenatida, dulaglutida y semaglutida).

En los dispositivos de administración semanal aconsejamos al paciente que elija un día de la semana para la administración del medicamento. Si el paciente tuviera un olvido, en el caso de la dulaglutida tiene de margen hasta tres días para mantener la misma pauta; si se administrase la siguiente dosis más allá de los cuatro días, el paciente debería cambiar el calendario de la pauta. En cuanto al tratamiento con semaglutida, si el paciente se olvida una dosis, debe tomarla dentro de los cinco días posteriores al día de la dosis olvidada; más allá de los cinco días, debe saltarse esa dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado de la toma.

MANEJO CLÍNICO

Un tema clave para todos los profesionales de la salud es la seguridad, y este grupo de fármacos nos aporta gran tranquilidad.

El período más crítico puede ser el inicio del tratamiento; las reticencias del paciente a la medicación inyectable son comprensibles, pero si le explicamos los beneficios que este grupo le aportará a medio y largo plazo ayudaremos a tolerar las posibles incomodidades iniciales.

Este grupo **presenta un riesgo mínimo de hipoglucemias**, aunque cuando los arGLP-1 se combinan con insulina o sulfonilureas se observa un mayor riesgo de hipoglucemia, por lo que el ajuste de la dosis de estos fármacos debe llevarse a cabo de forma adecuada al utilizar estas combinaciones[1]. Un aspecto positivo que cabe destacar es que, en el caso de combinar arGLP-1 con insulinas, nos permite la reducción del 20 % de la dosis de insulina, como sucedió en los pacientes del estudio SUSTAIN 8[2].

En todos los pacientes con DM2 debemos evaluar la función renal, porque nos va a condicionar el uso de determinados fármacos**. En este sentido los arGLP-1 nos proporcionan bastante tranquilidad**[3]. Mientras que la exenatida y la lixisenatida están contraindicadas en la insuficiencia renal grave, la dulaglutida, la liraglutida y la semaglutida se pueden utilizar hasta con filtrados glomerulares muy bajos (hasta 15 ml/min/1,73 m^2).

Es posible observar al principio ciertas molestias digestivas, pero son dependientes de la dosis y transitorias[4]. El sanitario debe desempeñar un papel fundamental al informar adecuadamente al paciente de estos efectos y de los futuros beneficios si mantiene la adherencia al tratamiento[5].

Si se presentan estas molestias digestivas, si es preciso el escalonamiento de las dosis, en nuestra experiencia clínica es posible alargar el período de transición desde la dosis de inicio hasta la dosis de mantenimiento e incrementar paulatinamente la dosis del fármaco hasta alcanzar la adecuada para cada paciente[6].

El momento recomendado para administrar la mayor parte de los arGLP-1 de uso diario es 60 minutos antes de la comida principal, salvo en el caso de la liraglutida, que puede administrarse a cualquier hora del día, independientemente de las comidas. En cuanto a las presentaciones semanales, se pueden administrar a cualquier hora del día con o sin alimentos; el momento del día en el que se administran también influye en las indeseables molestias digestivas, por lo que ayudara mucho que se administren en un momento cercano a una ingesta ligera, y mejor si es con un bajo aporte de grasas[7].

El uso de antieméticos junto con los aGLP-1 también puede ayudar a superar estas molestias. No se ha demostrado que los protectores gástricos tipo omeprazol ayuden a atenuar estas molestias[8].

Otros posibles efectos secundarios (afortunadamente muy poco frecuentes) pueden ser las reacciones locales tras la inyección. Ante esto conviene interrogar al paciente si rota con frecuencia las áreas donde aplica la medicación y si hace el cambio de aguja en cada administración; además, no es preciso limpiar la piel de la zona donde se realiza la inyección, pero esta piel no debe estar sucia.

Las agencias regulatorias internacionales advierten sobre el riesgo de pancreatitis en todos los fármacos que actúan en las incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y arGLP-1). Se recomienda no iniciar estas terapias en pacientes con antecedentes de pancreatitis y, en pacientes en tratamiento con estos fármacos que presenten dolor abdominal, se debe descartar pancreatitis.

Aunque generalmente se usan en combinación, pueden utilizarse en monoterapia cuando el paciente presente intolerancia o contraindicación a la metformina.

Son combinables con prácticamente todos los otros grupos de antidiabéticos orales e inyectables: metformina, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), insulina, etc., salvo con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, porque ambos actúan en el eje de las incretinas. En caso de combinarlos con sulfonilureas e insulinas, convendría considerar reducir la dosis por el riesgo de hipoglucemias[9].

En cuanto a la eficacia en el control glucémico, la semaglutida semanal fue superior a la canagliflozina diaria (300 mg) en la reducción de la hemoglobina glucosilada y el peso corporal en pacientes con DM2 no controlada con la terapia de metformina[10]. Estos resultados podrían guiar las opciones de intensificación del tratamiento. La semaglutida oral fue superior al placebo en la reducción de la hemoglobina glucosilada y el peso corporal cuando se agregó a la insulina con o sin metformina en pacientes con DM2[11].

Se ha demostrado que añadir un arGLP-1 a la insulina basal es tan eficaz como añadir insulina prandial[12]. La combinación de arGLP-1 con insulina presenta múltiples ventajas: ayuda a reducir las dosis de insulina, disminuye el riesgo de hipoglucemias, contrarresta la subida de peso secundaria a la dosis de insulina y simplifica su administración mejorando la adherencia, además de los beneficios metabólicos, cardiovasculares y renales demostrados en varios ensayos clínicos aleatorizados[13]. **Las guías de práctica clínica están señalando a los arGLP-1 como primera opción inyectable antes incluso que la insulina[14].**

Combatir la obesidad es un determinante muy relevante en la toma de decisiones terapéuticas[15]. Los arGLP-1 están especialmente indicados en pacientes con obesidad, dada la gran eficacia obtenida con este grupo en la reducción ponderal[16]. De hecho, en las últimas guías de práctica clínica la obesidad va a determinar que nos decantemos por ciertos grupos terapéuticos, y **en el paciente con obesidad los arGLP-1 están posicionados en primera línea[14]**. En el caso de estos pacientes con obesidad la terapia combinada de arGLP-1 con iSGLT-2 es una opción que aporta reducciones significativas de peso a través de dos mecanismos diferentes pero totalmente compatibles. Otra opción con muy buenos resultados es la combinación de arGLP-1 con insulina. Cuando con la adición de arGLP-1 podemos reducir las dosis de insulina, solapamos dos efectos beneficiosos sobre el peso de este paciente: por una parte, la reducción de peso intrínseca al arGLP-1 y, por otra parte, como el efecto sobre el aumento de peso de la insulina es dependiente de la dosis, al reducir las unidades de insulina inyectada disminuimos el efecto pernicioso sobre el peso[12].

El paciente con enfermedad cardiovascular debe ser tratado con una molécula que aporte seguridad o que incluso mejore su pronóstico cardiovascular. En este sentido, LEADER[17], SUSTAIN[18] y REWIND[19] son algunos de los ensayos clínicos aleatorizados realizados con moléculas de este grupo que han demostrado beneficio cardiovascular. Estos datos han sido tan contundentes que **las guías de práctica clínica están posicionando a los arGLP-1 como una de las primeras opciones en los pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) o alto riesgo CV[14].**

En el último algoritmo de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD), los arGLP-1 desempeñan un papel clave en muchos tramos del árbol de decisiones: en el paciente con obesidad, en el paciente con antecedentes cardiovasculares, en el paciente con insuficiencia renal y en el paciente con riesgo de hipoglucemias[14].

En una patología crónica como la DM2 la satisfacción y la adherencia de los pacientes son fundamentales a la hora de elegir un tratamiento. En el caso de los arGLP-1, varios estudios indican que producir una pérdida de peso inicial aumenta la motivación de los pacientes y refuerza el cumplimiento de las modificaciones en los estilos de vida a largo plazo[20]. Recientes ensayos demuestran que esta pérdida ponderal permanece estable y es determinante en las intervenciones de pérdida de peso, y se podrían considerar los arGLP-1 para apoyar la pérdida de peso[21]. Recientes estudios de vida real detectan altos grados de satisfacción entre los pacientes tratados con arGLP-1 y con sus dispositivos[22].

Cabe recordar que están indicados en la DM2, pero no en la DM tipo 1. La mayor parte no se ha estudiado en pacientes pediátricos, embarazadas o lactantes, y se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento. Tan solo la liraglutida está indicada en niños y adolescentes a partir de los 10 años de edad.

Actualmente, en todo el territorio español es preciso realizar un visado para que sean financiados por los sistemas públicos de salud. El único requerimiento que hay que precisar en el visado es que el paciente padece DM2 y que presenta un índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2. Solo se financian en monoterapia si se indica que el paciente es intolerante a la metformina.

A continuación, enumeramos las ventajas de este grupo terapéutico.

LAS GRANDES VENTAJAS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

- Las presentaciones semanales facilitan la posología y la adherencia.
- La liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida han demostrado reducir el riesgo cardiovascular.
- Los algoritmos de las guías (por ejemplo, ADA/EASD, redGDPS, etc.) los colocan en una posición ventajosa.
- Reducen el peso.
- Reducen la presión arterial.
- Reducen el colesterol y los triglicéridos.
- Podemos combinarlos con otros grupos terapéuticos: metformina, iSGLT-2, glitazonas, etc.
- Combinándolos con insulina pueden mejorar la glucemia ahorrando pinchazos, dosis y complicaciones de la insulina.
- Podemos usarlos con filtrados glomerulares bajos.
- Mínimo riesgo de hipoglucemias.

Los sanitarios que tratamos a pacientes con DM2 nos encontramos con frecuencia escenarios o situaciones clínicas que se repiten; si basándonos en la evidencia científica actual podemos usar los algoritmos y las guías de práctica clínica, estos nos pueden servir de orientación en nuestra práctica clínica diaria.

PUNTOS CLAVE

- Especialmente recomendados en pacientes con DM2:
  - Con riesgo de hipoglucemias: paciente frágil.
  - Con sobrepeso y obesidad.
  - Con eventos cardiovasculares o alto riesgo CV.
  - Con la función renal deteriorada.
  - Insulinizados que no desean/no pueden recibir múltiples dosis de insulina.
- Nos ayudan a bajar la presión arterial, el colesterol y los triglicéridos.
- Se puede sacar el máximo provecho de las combinaciones con otros fármacos: cabe destacar la combinación con insulinas y con iSGLT-2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Aroda VR; Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al.; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the pioneer 8 trial. Diabetes Care 2019. [Epub ahead of print.]
2. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, Le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019. [Epub ahead of print.]
3. Tsai SF, Chen CH. Management of diabetes mellitus in normal renal function, renal dysfunction and renal transplant recipients, focusing on glucagon-like peptide-1 agonist: a review based upon current evidence. Int J Mol Sci 2019;20.
4. Sikirica MV, Martin AA. Reasons for discontinuation of GLP1 receptor agonists: data from a real-world cross-sectional survey of physicians and their patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2017;10:403-12.
5. Rayner CK, Jones KL. Gut feelings about diabetes and GLP1 receptor agonists: lessons to be learnt from studies in functional gastrointestinal disorders. Diabetes Obes Metab 2017;19:309-12.
6. Shiomi M, Takada T. Clinical factors associated with the occurrence of nausea and vomiting in type 2 diabetes patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. J Diabetes Investig 2019;10:408-17.
7. Bettge K, Kahle M. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. Diabetes Obes Metab 2017;19:336-47.

8. Bækdal TA, Breitschaft A. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018;14:869-77.
9. Petroni ML, Montesi. Combination of GLP1 receptor agonists and behavioural treatment in type 2 diabetes elicits synergistic effects on body weight: a retrospective cohort study. Endocrinol Diabetes Metab 2019;2:e00082.
10. Scheen AJ. Combination therapy with SGLT2 inhibitor and GLP1 receptor agonist in type 2 diabetes. Rev Med Suisse 2019;15:1436-41.
11. Brown RE, Abitbol A. Patient reported outcomes following initiation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes in a specialist endocrinology practice of the lmc diabetes registry: the PROGRESS-Diabetes study. Diabetes Res Clin Pract 2019;156:107820.
12. Singh S, Wright Jr E, Kwan AY, Thompson JC. Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2017;19:228-38.
13. Abd El Aziz MS, Kahle M. A meta-analysis comparing clinical effects of short-or long-acting GLP1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients.Diabetes Obes Metab 2017;19:216-27.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1).
15. Gant CM, Mensink I. Body weight course in the DIAbetes and LifEstyle Cohort Twente (DIALECT-1)-A 20-year observational study. PLoS One 2019;14:e0218400.
16. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018;391:541-51.
17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:131-8.
20. Giorgino F, Penfornis A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. Patient Prefer Adherence 2018;12:707-19.
21. Thieu VT, Robinson S. Patient preferences for glucagon-like peptide 1 receptor-agonist treatment attributes. Patient Prefer Adherence 2019;13:561-76.
22. Hamersky CM, Fridman M. Injectable antihyperglycemics: a systematic review and critical analysis of the literature on adherence, persistence, and health outcomes. Diabetes Ther 2019;10:865-90.

Posicionamiento de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en los algoritmos de tratamiento actuales

Ana María Cebrián Cuenca[1], Diego Murillo García[2]
Médico de familia. [1] Centro de Salud Cartagena Casco. Cartagena (Murcia). [2] Centro de Salud de Jerez de los Caballeros (Badajoz)

Tras las evidencias recientes publicadas de esta familia de fármacos, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) están teniendo una presencia cada vez más protagonista en los algoritmos y guías de práctica clínica, y las recomendaciones de su uso se amplían.

Ya estaba más asentado su uso antes de insulina basal, y en combinación con esta antes de insulina prandial, por su alta eficacia en la bajada de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y con el beneficio añadido de reducir peso y evitar hipoglucemias. Pero con todos los datos a su favor que están siendo publicados, se están ampliando sus recomendaciones, sobre todo en pacientes con eventos cardiovasculares o enfermedad renal crónica o bien en pacientes obesos.

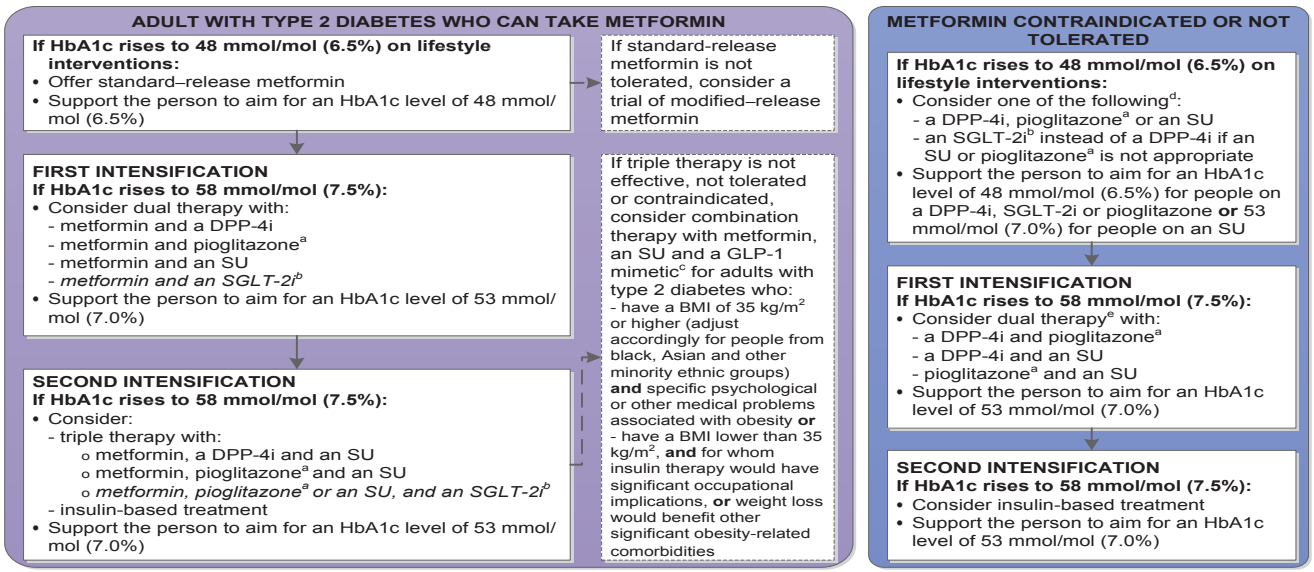
Es importante destacar que, aunque los arGLP-1 tienen indicación en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) <30 kg/m^2, para la financiación por parte del Sistema Nacional de Salud español se exige como condición que el paciente tenga un IMC ≥30 kg/m^2.

El objetivo de este capítulo es revisar el posicionamiento de los arGLP-1 en las principales guías de práctica clínica y algoritmos de tratamiento.

GUÍAS INTERNACIONALES

1. La **guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016** (figura 1) recomienda el uso de arGLP-1 en triple terapia si los pacientes tienen un IMC >35 kg/m^2 y comorbilidades o problemas psicológicos asociados con la obesidad, o bien con IMC <35 kg/m^2 si la insulinización tiene implicaciones ocupacionales significativas o si la pérdida de peso beneficia a reducir otras comorbilidades. In-

Figura 1. Guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016



cide en que solo se continuará el tratamiento con arGLP-1 si existe una disminución de la HbA_{1c} al menos del 1 % y una pérdida de al menos un 3 % del peso inicial en seis meses.

2. La **guía canadiense de 2018** (figura 2) los aconseja en terapia combinada en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV). Fue la primera en incorporar los resultados del estudio LEADER (liraglutida), recomendando los arGLP-1 junto con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina y canagliflozina) en pacientes con diabetes mellitus y ECV establecida como tratamiento de elección asociados a metformina en terapia combinada.

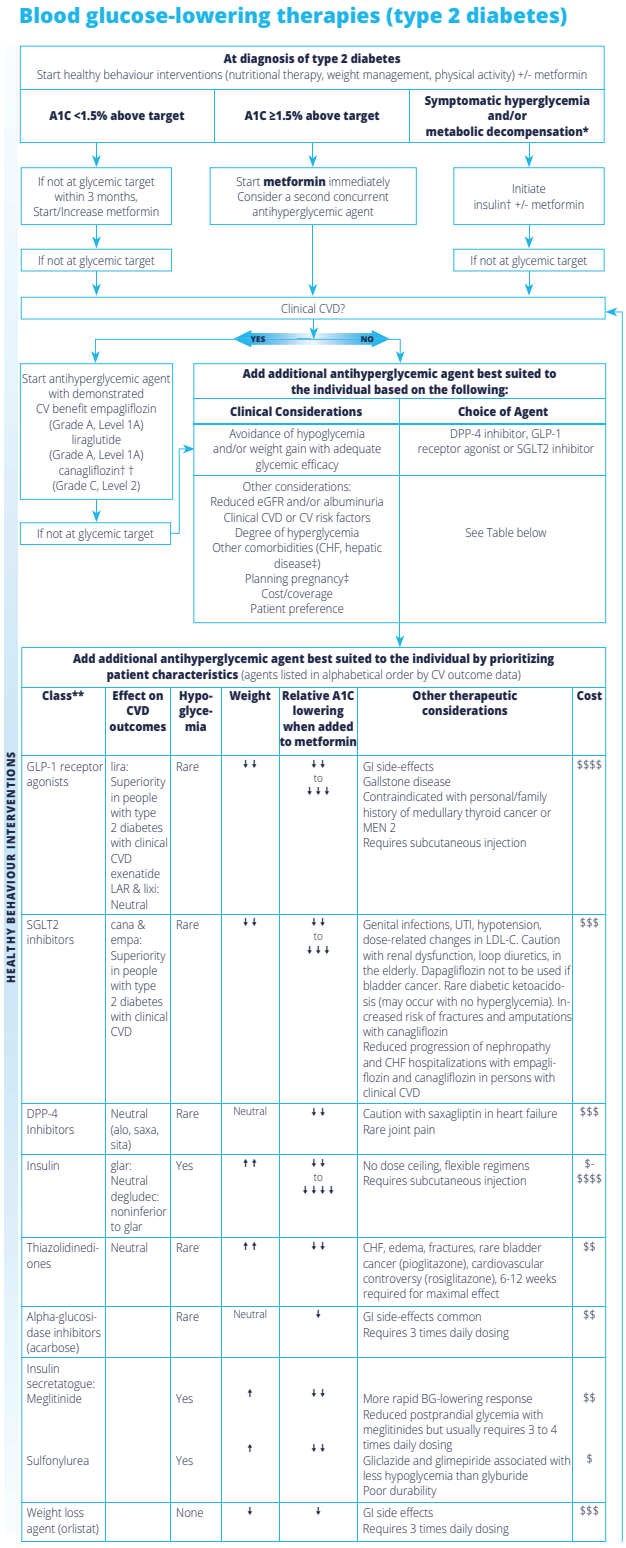
3. La **American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019** (figura 3) recomienda el uso de arGLP-1 tras metformina en pacientes con ECV establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica (ERC), independientemente de la HbA_{1c}. También los recomienda a partir de terapia combinada asociada a metformina si por sus características (efecto sobre el peso, eficacia, efectos secundarios, riesgo de hipoglucemias y coste) es adecuada para el paciente. En el apartado de terapias inyectables, recomienda su uso antes de insulina basal, y tras la misma, antes de insulina prandial.

4. La **guía de diabetes, prediabetes y ECV establecida de la European Society of Cardiology (ESC) en colaboración con la EASD 2019** (figura 4) recomienda el uso de arGLP-1 en pacientes con ECV establecida, o con riesgo alto o muy alto de ECV, en primera línea de tratamiento si no están tratados previamente con metformina, y si ya están tratados con metformina, aconseja añadirlos.

GUÍAS NACIONALES

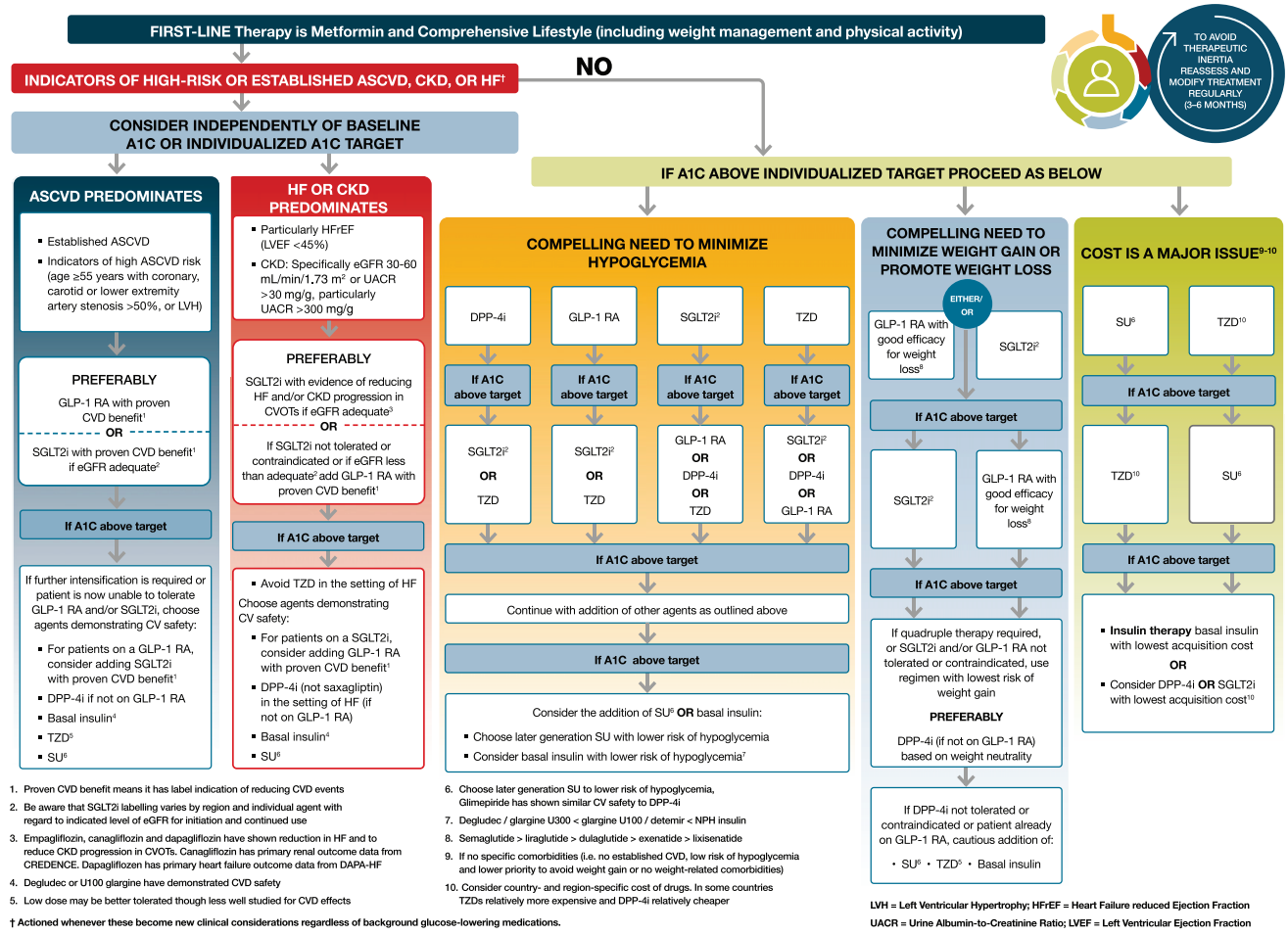
1. La **Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) 2020** (figura 5) propone el uso de arGLP-1 en segundo escalón tras metformina, al mismo nivel que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, en pacientes con obesidad, ERC o en pacientes con ECV establecida, aunque en esta guía se insiste en la necesidad de no dejar pasar la oportunidad de incidir en cambios de estilo de vida.

Figura 2. Guía canadiense para el manejo de la diabetes 2018



Por otra parte, propone también su inclusión en pacientes con utilización de insulina basal y mal control meta-

Figura 3. Guía de la American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019



CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; GLP-1: péptido similar al glucagón 1; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas.

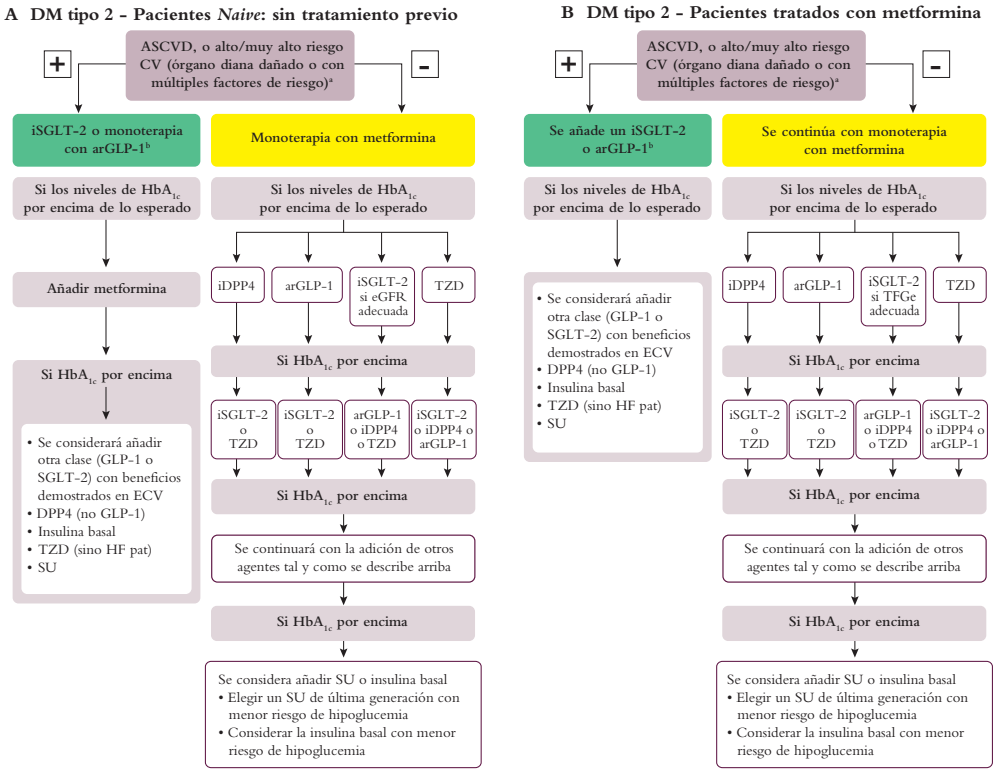
bólico (figura 6); este tratamiento es una alternativa eficaz a la insulina prandial, especialmente indicado en pacientes con riesgo cardiovascular alto o IMC >30 kg/m².

2. La **Sociedad Española de Cardiología (SEC), en su guía de abordaje integral de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con ECV o riesgo muy alto 2019** (figura 7), propone el tratamiento con arGLP-1 o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con diabetes mellitus y ECV establecida o riesgo cardiovascular muy alto, después de los cambios de estilo de vida. Es la primera sociedad que los propone como primer fármaco que se ha de considerar.

3. La **guía de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) 2019** (figura 8) propone tratamiento por situaciones clínicas o en función de la HbA_{1c}. En el caso de que decidamos en función de la situación clínica del paciente, recomienda el uso de los arGLP-1 por detrás de la metformina en pacientes con ECV establecida, obesidad, en enfermedad renal no terminal, en pacientes que haya que evitar el riesgo de hipoglucemias o en pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad. Si decidimos en función del mal control de HbA_{1c}, en este caso los propone como alternativa en doble terapia con metformina, o en triple, dependiendo siempre de la bajada de HbA_{1c} necesaria. Por otra parte, sitúa los arGLP-1 como complemento a la insulinización, o en pacientes con cifras de HbA_{1c} >10 % pero que estén asintomáticos en ese momento.

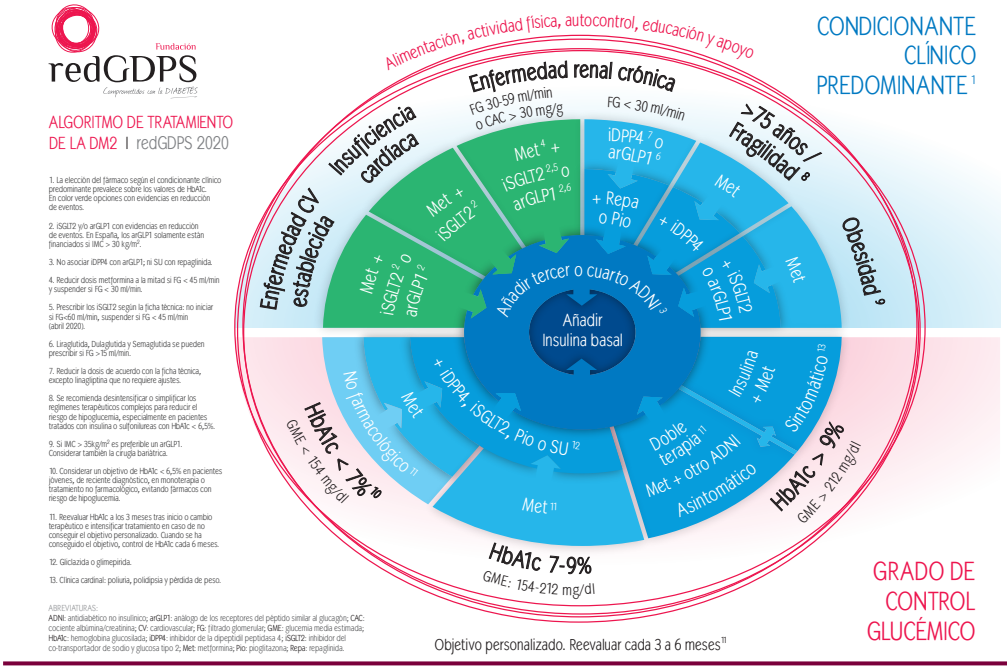
4. La **guía de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) 2019**, en su algoritmo centrado en control glucémico (figura 9), recomienda el uso de arGLP-1 en pacientes con IMC ≥30 kg/m²,

Figura 4. Guía de diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular establecida de la European Society of Cardiology (ESC) en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019



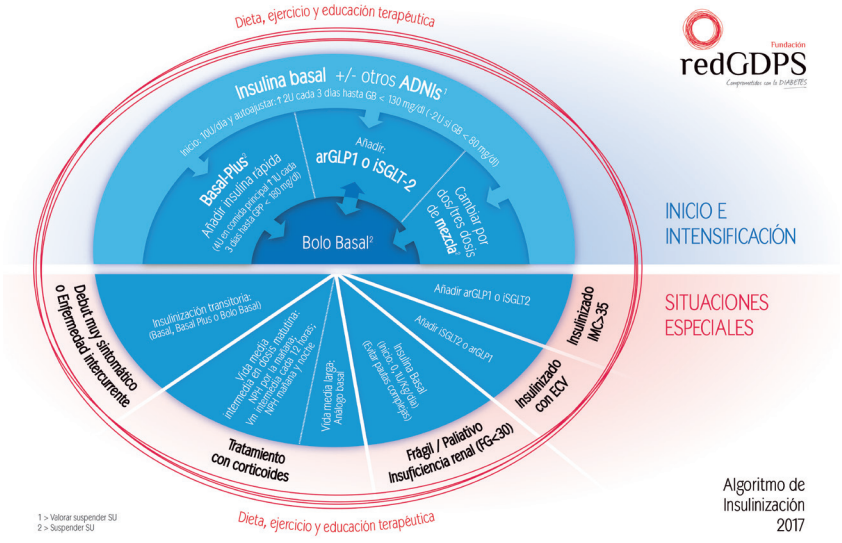
arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SGLT-2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TZD: tiazolidinedionas.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS de 2020[1]



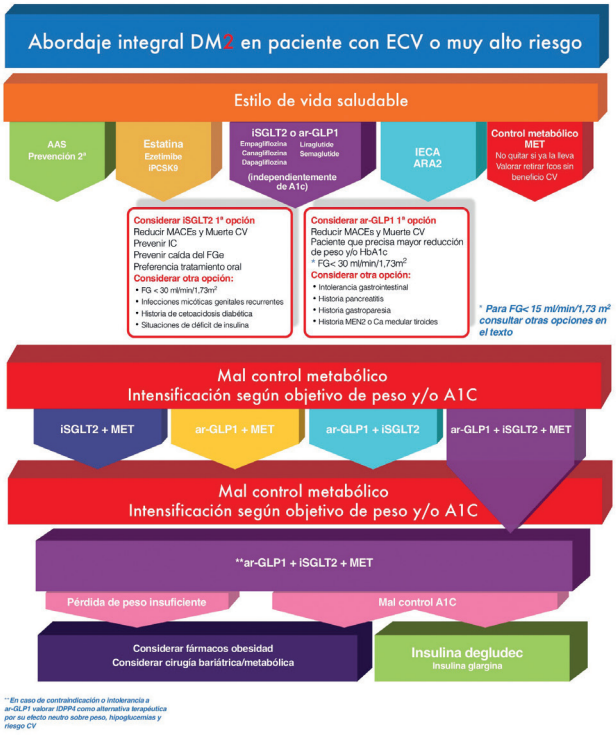
DM2: diabetes mellitus tipo 2; redGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud.

Figura 6. Algoritmo de insulinización de la DM2 de la redGDPS



ADNI: antidiabéticos no insulínicos; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GB: glucemia basal; GPP: glucemia posprandial; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; SU: sulfonilureas.

Figura 7. Abordaje integral de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con ECV o riesgo muy alto de la SEC 2019



AAS: ácido acetilsalicílico; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; iPCSK9: inhibidores de la proproteína subtilisina/kexina tipo 9; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MET: metformina.

incluso en monoterapia, y en doble terapia en aquellos con IMC de 25 a 30 kg/m², dependiendo de la potencia de bajada de la HbA_{1c} necesaria.

En su parte de algoritmo centrado en comorbilidades (figura 10), recomiendan el uso de arGLP-1 en pacientes con ECV para reducir la mortalidad cardiovascular, en pacientes con insuficiencia cardíaca y filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m², en enfermedad renal diabética y en pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular.

5. Uno de los últimos algoritmos en salir publicado ha sido el de la **guía de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) 2019** (figura 11), **de manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** Destaca la presencia o no de eventos cardiovasculares previos; por tanto, en prevención primaria su utilización va ligada al peso del paciente. Se proponen como alternativa en pacientes con IMC ≥30 kg/m². No obstante, en pacientes que ya han presentado eventos, es decir, prevención secundaria, este algoritmo recomienda la utilización como segundo escalón de fármacos que reducen ECV con independencia del IMC del paciente.

PUNTOS CLAVE

- Los arGLP-1 son fármacos con potencia alta en la bajada de la HbA_{1c}, con beneficio añadido en bajada de peso y beneficio cardiovascular y renal[2].

Figura 8. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la SEMI 2019

Recomendaciones en el tratamiento de la DM2 según la situación clínica

Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición

SEMI

Diagnóstico de DM2

Modificación del estilo de vida y metformina
(Salvo contraindicación o intolerancia)

Situaciones clínicas

ECV/FRCV	IC	ERD: FG ≥45 ml/min/1.73 m² (CKD-EPI)	ERD: FG 44-30 ml/min/1.73 m² (CKD-EPI)	ERD: FG <30 ml/min/1.73 m² (CKD-EPI)	Obesidad-Sobrepeso	> 75 años: Ausencia de fragilidad	> 75 años: Fragilidad y/o LET	Minimizar la hipoglucemia	DM2 con más de 10 años de evolución
arGLP-1 **iSGLT2** Pioglitazona iDPP4 Insulina glargina o degludec	**iSGLT2** (dapagliflozina si FEVI ≤40 %) **arGLP-1** **iDPP4** Insulina basal	**iSGLT2** **arGLP-1** **iDPP4** Insulina basal	**iSGLT2*** **arGLP-1** **iDPP4** Insulina basal	**arGLP-1** **iDPP4** **Insulina basal** Pioglitazona Repaglinida	**arGLP-1** (Semaglutida Liraglutida Dulaglutida Exenatide-LAR) **iSGLT2**	**iSGLT2** o **arGLP-1** **iDPP4** Insulina basal	**iDPP4** Insulina basal	**iDPP4** o **iSGLT2** o **arGLP-1** o **Pioglitazona** Insulina basal	**iSGLT2** **arGLP-1** Insulina basal Pioglitazona
(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)	(j)

a) Pacientes con ECV o múltiples FRCV priorizar hipoglucemiantes con beneficio demostrado en la reducción de eventos CV. Los arGLP1 (semaglutida, liraglutida, dulaglutida) reducen eventos CV en pacientes con/sin ECV establecida, fundamentalmente por la prevención del ictus. Los iSGLT2 (empagliflozina y canagliflozina) reducen eventos CV en pacientes con ECV establecida; empagliflozina reduce además la mortalidad CV. Pioglitazona reduce MACE como objetivo secundario; en población prediabética reduce ictus. Los iDPP4 demostraron seguridad CV. Se recomienda utilizar insulinas que hayan demostrado seguridad CV como glargina y degludec.

b) Se recomienda priorizar un iSGLT2 en todos los pacientes con IC o riesgo de desarrollarla. Todos los iSGLT2 han demostrado disminución de las hospitalizaciones por IC. Si IC con FEVI ≤40% se recomienda utilizar dapagliflozina. Los arGLP-1 han demostrado neutralidad sobre las hospitalizaciones por IC. Los iDPP4, excepto saxagliptina, han demostrado también neutralidad sobre las hIC.

c) Los iSGLT2 previenen el deterioro del filtrado glomerular y la albuminuria, las indicaciones, en enero 2020, son con FG > 60 ml/min, o hasta 45 ml/min si ya estaba en tratamiento. Los arGLP1 (semaglutida, liraglutida, y dulaglutida) reducen la macroalbuminuria. Los iDPP4 solo deberían utilizarse cuando los hipoglucemiantes con beneficio renal están contraindicados o existe intolerancia.

d) Metformina precisa reducción de dosis (dosis máxima de 1000 mg/d).
*Canagliflozina 100 mg ha demostrado reducción de la progresión de ERD en pacientes con FG hasta 30 ml/min, no recogido en ficha técnica en enero 2020. Los subanálisis de empagliflozina y dapagliflozina también sugieren reducción de progresión de ERD hasta FG de 30 ml/min. Liraglutida, semaglutida y dulaglutida reducen la albuminuria. Todos los iDPP4 necesitan ajuste de dosis según FG salvo linagliptina. La insulina basal precisa una reducción de dosis del 25%.

e) Liraglutida, semaglutida y dulaglutida pueden utilizarse hasta FG de 15 ml/min persistiendo sus efectos beneficiosos. La insulina basal precisa reducción del 25% para FG 30-15 ml/min y del 50 % para FG <15 ml/min. Todos los iDPP4 necesitan ajuste de dosis según FG salvo linagliptina. Pioglitazona puede producir retención hidrosalina e incrementa el riesgo de IC. Repaglinida puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. La metformina, las SU y los iSGLT2 están contraindicados.

f) Los arGLP-1 solo están financiados si IMC ≥ 30 Kg/m². Los iDPP4 tienen un efecto ponderal neutro. Evitar pioglitazona y sulfonilureas porque se asocian a aumento de peso. Si no alcanzas objetivo ponderal con arGLP1 utilizar en combinación con iSGLT2. La insulina se asocia a incremento ponderal. En pacientes con NAFLD, se recomienda el uso de arGLP1, iSGLT2 o pioglitazona.

g) No debe de haber limitación en la estrategia terapéutica basada solo en la edad. Los pacientes > 75 años con IC-FEVI ≤40% tratados con dapagliflozina tienen un beneficio adicional en la hIC y en la protección renal. Repaglinida con cautela por las hipoglucemias.

h) Evitar la hipoglucemia sintomática. Ver (i).

i) Se priorizarán las insulinas con menor riesgo de hipoglucemia: degludec y glargina U300 < glargina U100 y detemir < NPH y mezclas.

j) Tanto los iSGLT2 como los arGLP-1 han demostrado efectos beneficiosos en los estudios de seguridad CV en pacientes con DM2 evolucionada. Valorar eficacia de los iDPP4 en pacientes con baja reserva insulínica. Plantear Insulina prandial si no se alcanza el objetivo en 3 meses.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** Enfermedad cardiovascular; **FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular; **arGLP-1:** Antagonista del receptor de GLP-1; **iSGLT2:** Inhibidores de SGLT2; **iDPP4:** Inhibidores de DPP4; **IC:** Insuficiencia cardiaca; **FEVI:** Fracción de eyección; **ERD:** Enfermedad renal del diabético; **FG:** Filtrado glomerular; **LET:** Limitación del esfuerzo terapéutico; **CV:** Cardiovascular; **hIC:** Hospitalización por insuficiencia cardíaca; **MACE:** (Objetivo conjunto con formado por la mortalidad CV, Infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal); **IMC:** Indice de Masa Corporal; **SU:** Sulfonilurea.

Reevaluación periódica de objetivos, individualizar tratamientos, desprescribir las terapias ineficaces y evitar la inercia terapéutica. En pacientes con tratamientos instaurados previamente, reevaluar si la combinación es la más adecuada. Valorar Realizar Péptido C en pacientes con diabetes evolucionada en los que se plantee una terapia inyectable.

Recomendaciones en el tratamiento de la DM2 según las cifras de HbA_{1c}

Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición

SEMI

Diagnóstico de DM2

MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA + OBJETIVO TERAPÉUTICO INDIVIDUALIZADO + METFORMINA
Si HbA_{1c} por encima del objetivo, utilizar fármacos recomendados según situación clínica

HbA_{1c} <1 % del objetivo	HbA_{1c} entre 1-2 % del objetivo	HbA_{1c} >10 % con clínica típica o glucemia >300 mg/dl o síntomas cardinales	HbA_{1c} >10 % asintomático
Añadir un fármaco	Añadir dos fármacos	**Insulina basal + arGLP-1** o iSGLT2** o insulina prandial	**arGLP-1** **+** **iSGLT2**
arGLP-1# o **iSGLT2**# iDPP4 Pioglitazona Insulina basal Repaglinida Sulfonilureas	**arGLP-1** o **iSGLT2** iDPP4 Pioglitazona Insulina basal Repaglinida Sulfonilureas	Control de síntomas	

SÍ ← Control de síntomas

NO → Intensificar tratamiento con insulina prandial o añadir arGLP-1 si ya no se había añadido

Si a los 3 meses la HbA_{1c} > Objetivo → Tres fármacos orales por el orden establecido o dos + insulina basal → **Si a los 3 meses la HbA_{1c} > Objetivo** → Intensificar tratamiento con insulina prandial

iDPP4: Inhibidores de DPP4;
iSGLT2: Inhibidores de SGLT2;
arGLP-1: Antagonista del receptor de GLP-1.
ECV: Enfermedad cardiovascular.

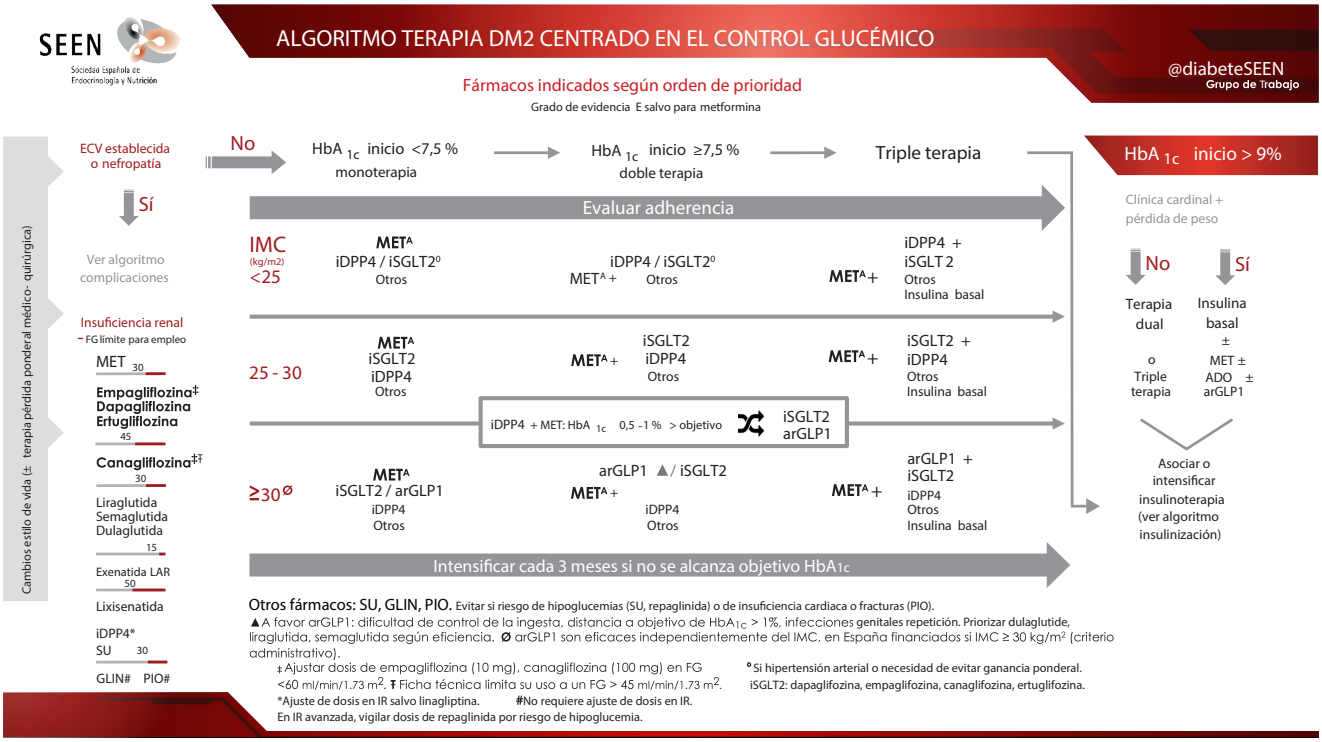
* Si alergia o intolerancia a la metformina pasar al bloque usado para añadir el segundo fármaco pudiendo utilizar cualquiera de ellos por el orden establecido en ese cuadro.
** En caso de síntomas cardinales, evitar inicialmente los iSGLT2 para disminuir al máximo el riesgo de cetoacidosis.

Si el paciente es obeso u obeso con ECV se priorizan los arGLP-1, si tiene normopeso, o sobrepeso con ECV o sin ella se debe priorizar los iSGLT2. No utilizar arGLP-1 y iDPP4 de forma concomitante.

Muy importante intensificar el tratamiento al inicio de la enfermedad.
Instrucciones de lectura: Lectura en vertical y horizontal. Las entradas por situaciones clínicas no tienen prioridad unas sobre otras.
Un paciente puede estar incluido en mas de una de las entradas. Las letras en mayor tamaño y negrita sí indican mas prioridad.

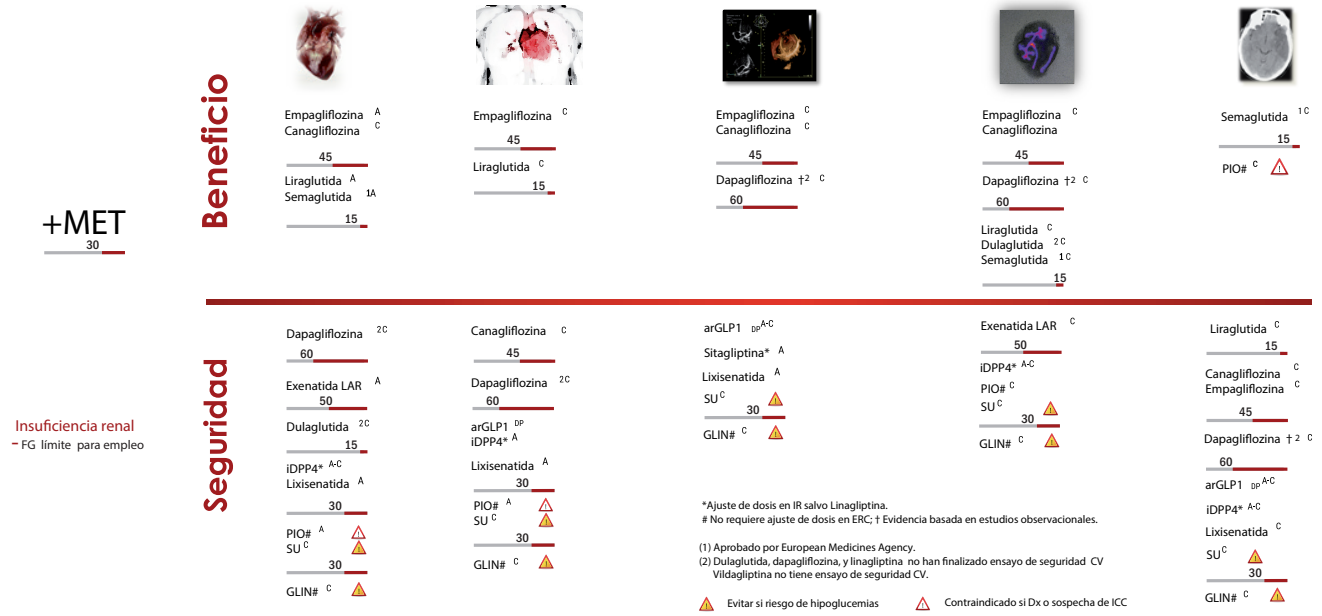
Recomendaciones del número de fármacos orales y/o insulina dependiendo del objetivo a alcanzar y situación metabólica.

Figura 9. Algoritmo de tratamiento de la DM2 centrado en el control glucémico de la SEEN 2019



ACV: accidente cardiovascular; ADO: antidiabéticos orales; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GLIN: glinida; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilureas.

Figura 10. Algoritmo de tratamiento centrado en comorbilidades de la SEEN 2019



ACV: accidente cardiovascular; ADO: antidiabéticos orales; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GLIN: glinida; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilureas.

Figura 11. Algoritmo para combinación de fármacos no insulínicos, semFYC 2019

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; CV: cardiovascular; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

- La mayoría de las guías posicionan su uso en el segundo escalón tras metformina en pacientes con ECV, ERC o insuficiencia cardíaca, si bien es cierto que las últimas guías de cardiología españolas y europeas en colaboración con la EASD los recomiendan incluso en primera línea por delante de la metformina en pacientes con eventos cardiovasculares o riesgo alto de tenerlos[3-5]. En pacientes con obesidad su uso es indiscutible[6,7].
- El tratamiento con arGLP-1 como terapia inyectable antes de insulinización basal, o tras insulina basal antes de insulina prandial, es una recomendación común de todas las guías[8,9].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica 2020;11(02):47-54.
2. Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. Aten Primaria 2019;51:442-51.
3. Castro Conde A, Marzal Martín D, Arrarte V, Campuzano R, Dalman González-Gallarza R, Fernández Olmo MR, et al. Abordaje integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o de muy alto riesgo cardiovascular. REC: CardioClinics 2019;54:183-92.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019. [Epub ahead of print.]

5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020, Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020: 1-207. https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/DC_43_S1_2020.pdf.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management, NICE guideline NG28. 2015.
7. Recomendaciones en el tratamiento farmacológico de la DM2 del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la SEMI. 2020. https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/consensos/algoritmo-manejo-diabetes-2020.
8. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, de la Torre Casares ML, et al.; en representación del Grupo de trabajo de Diabetes-SEEN. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. Endocrinol Diabetes Nutr 2019;66:443-58.
9. Sherifali D, Rabi D, Robyn L, Butalia S, Campbell DJT, Hunt D, et al.; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Methods. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S6-9.

Evidencias científicas de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Manel Mata Cases

Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Grup DAP_Cat de la Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona (Institut Universitari IDIAP-Jordi Gol). CIBERDEM. Miembro del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (GEDAPS), de la redGDPS

INTRODUCCIÓN

La modificación de la cadena del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) hace que los agonistas del receptor del GLP-1 (arGLP-1) sean resistentes a la degradación enzimática. Su acción es similar a la del GLP-1 nativo, pero mucho más prolongada: estimulan la secreción de insulina, suprimen la secreción de glucagón y enlentecen el vaciamiento gástrico. Su eficacia se ha probado en pacientes con sobrepeso u obesidad tanto en monoterapia[1] como en combinación en el segundo y tercer escalón[1], como alternativa a la insulinización[1,2], añadidos a insulina basal[1,3] y, finalmente, comparados entre sí (*head to head*)[1,4–6]. Diferentes ensayos clínicos han mostrado reducciones medias de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) frente al placebo de hasta el 2,4 % y de peso de hasta –5 kg[1–6]. La mejora glucémica junto con la pérdida de peso, la reducción de la presión arterial y ligeras mejoras en los lípidos contribuyen a la reducción de enfermedad cardiovascular (ECV) y renal observada en estudios de seguridad cardiovascular[7,8].

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), tienen una frecuencia similar y son dependientes de la dosis, mejoran con el tiempo y suelen desaparecer a las 12 semanas del inicio del tratamiento. Cuando se añaden en pacientes tratados con sulfonilureas o insulina, se observa un incremento de la frecuencia de hipoglucemias, por lo que se aconseja reducir la dosis de estos últimos. El leve incremento de la frecuencia cardíaca observado con algunos de ellos tampoco se asocia a un incremento de la insuficiencia cardíaca. Otros efectos más graves como la pancreatitis o el cáncer de páncreas y medular de tiroides son muy raros, y en los ensayos clínicos y en un reciente metanálisis su frecuencia no ha sido significativamente diferente de los comparadores o el placebo[8].

Dado su elevado coste y necesidad de inyección, las guías de práctica clínica los sitúan en el segundo o tercer escalón terapéutico, sobre todo como alternativa a la insulinización o a las dosis múltiples de insulina prandial en pacientes ya tratados con insulina basal[9-12]. Con una eficacia en reducción de la HbA_{1c} similar o incluso superior, las principales ventajas de la adición de un arGLP-1 frente a la insulina serían la menor complejidad de la pauta y del número de inyecciones, la ausencia de ajuste de dosis o de incrementar el número de autoanálisis, el menor riesgo de hipoglucemias y la reducción de peso[1,4]. Finalmente, cabe recordar que en España el tratamiento con arGLP-1 está únicamente financiado en pacientes con control glucémico deficiente y un índice de masa corporal ≥30 kg/m^2. Por razones de coste-efectividad, algunas agencias, como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), recomiendan suspenderlos si no se obtiene una reducción de la HbA_{1c} >1 % y una pérdida de peso del 3 % al cabo de seis meses[10].

En este artículo revisaremos, fundamentalmente, las evidencias provenientes de los estudios de seguridad cardiovascular[13-19]. En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes, en la tabla 2 los resultados cardiovasculares y en la tabla 3 los resultados renales.

EXENATIDA DIARIA

La exenatida (el primer arGLP-1 comercializado) tiene una estructura similar a la de la exendina 4, con una homología de hasta el 53 % con el GLP-1. Se administra en dosis de 10 µg 2 veces/día, antes de las dos comidas principales. En el programa AMIGO, en pacientes tratados con sulfonilureas, metformina o ambas, la adición de exenatida dio lugar a descensos de la HbA_{1c} alrededor del –0,8 %[1]. En cuanto a las reducciones de peso observadas, fueron de –2,8 kg, en combinación con metformina, y de –1,6 kg, en asociación con sulfonilureas o sulfonilureas-metformina.

La adición de exenatida diaria en pacientes tratados con insulina glargina conllevó una reducción de HbA_{1c} frente al placebo de –0,69 (–1,74 frente al –1,04 %), con una pérdida de peso de –1,8 kg frente a un incremento de +1 kg con placebo[1]. Cuando se comparó la adición de exenatida diaria frente a

Tabla 1. Características basales de los pacientes en los ensayos de seguridad cardiovascular con agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1. Elaborada a partir de los datos de los metanálisis de Giugliano et al.[7] y Kristensen et al.[8]

Ensayo clínico	ELIXA	LEADER	SUSTAIN 6	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER 6
Fármaco	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Exenatida semanal	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida oral
Seguimiento medio (años)	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
Participantes (*n*)	6068	9340	3297	14 752	9463	9901	3183
Edad (media, años)	60,3	64,3	64,6	62,0	64,1	62,0	66,0
Mujeres (%)	30,7	35,7	39,3	38,0	30,5	46,3	31,6
Enfermedad cardiovascular establecida (%)	100	72,5	83	73,1	100	31,4	84,7
Insuficiencia cardíaca (%)	20,3	17,8	23,6	16,2	20,3	8,6	12,2
Filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m^2 (%)	23,2	23,1	28,5	21,6	–	22,2	27,5

Tabla 2. Beneficios cardiovasculares en los ensayos de seguridad cardiovascular con agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1. Cocientes de riesgo (*hazard ratios*) a partir de los datos de los metanálisis de Giugliano et al.[7] y Kristensen et al.[8]

Ensayo clínico	ELIXA (100 % ECV)	LEADER (82 % ECV)	SUSTAIN 6 (83 % ECV)	EXSCEL (70 % ECV)	HARMONY (100 % ECV)	REWIND (31 % ECV)	PIONEER 6 (85 % ECV)
Fármaco	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Exenatida semanal	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida oral
MACE	**1,02** (0,89-1,17)	**0,87** (0,78-0,97)	**0,74** (0,58-0,95)	**0,91** (0,83-1,00)	**0,78** (0,6-0,90)	**0,88** (0,79-0,99)	**0,79** (0,57-1,11)
Infarto agudo de miocardio no fatal	**1,03** (0,87-1,22)	**0,88** (0,75-1,03)	**0,74** (0,51-1,08)	**0,95** (0,84-1,09)	**0,75** (0,61-0,90)	**0,95** (0,84-1,09)	**1,18** (0,73-1,90)
Ictus no fatal	**1,12** (0,79-1,58)	**0,89** (0,72-1,11)	**0,61** (0,38-0,99)	**0,86** (0,7-1,07)	**0,86** (0,66-1,14)	**0,76** (0,61-0,95)	**0,74** (0,35-1,57)
Muerte cardiovascular	**0,98** (0,78-1,22)	**0,78** (0,66-0,93)	**0,98** (0,65-1,48)	**0,88** (0,76-1,02)	**0,93** (0,73-1,19)	**0,91** (0,78-1,06)	**0,49** (0,27-0,92)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	**0,96** (0,75-1,23)	**0,87** (0,73-1,05)	**1,11** (0,77-1,61)	**0,94** (0,78-1,13)	**0,85** (0,70-1,04)	**0,93** (0,77-1,12)	**0,86** (0,48-1,55)
Muerte por cualquier causa	**0,94** (0,78-1,13)	**0,85** (0,74-0,97)	**1,05** (0,74-1,50)	**0,86** (0,77-0,97)	**0,95** (0,79-1,16)	**0,90** (0,80-1,01)	**0,51** (0,31-0,84)

Las casillas en rojo resaltan las *hazard ratios* con significación estadística.
ECV: enfermedad cardiovascular; MACE: *major adverse cardiovascular events* (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal e ictus no fatal).

tres inyecciones prandiales de insulina lispro, la reducción de HbA_{1c} fue igual (–1,5 %), con una pérdida significativa de peso (–2,5 frente a +2,1 kg) y un menor riesgo de hipoglucemias graves (el 2,1 frente al 5,2 %)[1]. Sin embargo, la necesidad de dos inyecciones diarias ha hecho que se haya sustituido casi completamente por la formulación semanal, que es más conveniente para los pacientes.

Seguridad cardiovascular

La exenatida diaria no dispone de un estudio de seguridad cardiovascular, ya que se comercializó con anterioridad a la normativa de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense que desde 2008 los exige a todos los nuevos antidiabéticos.

Tabla 3. Eventos renales en los ensayos de seguridad cardiovascular con agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1. Cocientes de riesgo (*hazard ratios*) a partir de los datos de los metanálisis de Giugliano et al.[7] y Kristensen et al.[8]

Ensayo clínico	ELIXA (23 % IRC)	LEADER (23 % IRC)	SUSTAIN (28 % IRC)	EXSCEL (22 % IRC)	HARMONY (23,5 % IRC)	REWIND (22 % IRC)	PIONEER 6 (27,5 % IRC)
Fármaco	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Exenatida semanal	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida oral
Variable renal combinada*	–	**0,78** (0,67-0,92)	**0,64** (0,46-0,88)	**0,88** (0,76-1,01)	–	**0,85** (0,77-0,93)	–
Empeoramiento de la función renal**	**1,16** (0,74-1,83)	**0,89** (0,67-1,19)	**1,28** (0,51-1,08)	**0,88** (0,74-1,05)	–	**0,70** (0,84-1,09)	–
Aparición de macroalbuminuria	**0,81** (0,66-0,99)	**0,74** (0,60-0,91)	**0,54** (0,37-0,78)	**0,79** (0,64-0,97)	–	**0,77** (0,68-0,87)	–

*Variable renal combinada: aparición de macroalbuminuria; doblar creatinina sérica (ELIXA y LEADER) o disminución del FG ≥30 % (REWIND) o disminución del FG ≥40 % (EXSCEL), o aparición de un FG <45 % (SUSTAIN), terapia renal sustitutiva crónica (LEADER, SUSTAIN, EXSCEL y REWIND) y muerte de causa renal (LEADER y EXSCEL).
**Variable renal combinada menos la aparición de macroalbuminuria.
Las casillas en rojo resaltan las *hazard ratios* con significación estadística.
FG: filtrado glomerular; IRC: insuficiencia renal crónica (FG <60 ml/min/1,73 m^2).

EXENATIDA SEMANAL

Se trata de una formulación de liberación prolongada en microesferas de liberación lenta que contienen 2 mg de exenatida, lo que permite su administración semanal. Su eficacia se ha estudiado en el programa DURATION[1]. La comparación con exenatida diaria en el DURATION 1 mostró una mayor reducción de HbA_{1c} (el –1,9 frente al –1,5 %)[1], una pérdida similar de peso y una menor frecuencia de náuseas, aunque fue frecuente la aparición de nódulos subcutáneos (10 %) o prurito en la zona de inyección. Resultados similares en la reducción de HbA_{1c} se confirmaron en el DURATION 5 (el –1,6 % frente al –0,9 %)[1]. En cambio, la pérdida de peso fue mayor con el semanal (–2,3 frente a –1,4 kg).

Seguridad cardiovascular

En el Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL), en 14 752 pacientes (el 73,1 % con ECV) el cociente de riesgo (*hazard ratio* [HR]) fue de 0,91 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,83-1,00) en la variable principal de ECV mayores (MACE), compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal, de manera que se demostró únicamente la no inferioridad. Sin embargo, sí fue significativa la reducción de la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,86; IC del 95 %: 0,77-0,97)[13].

LIRAGLUTIDA

La liraglutida es estructuralmente muy similar al GLP-1 (97 %) y su vida media de 13 h permite la administración en dosis única diaria. En dosis de 1,2 y 1,8 mg, se ha evaluado en el programa Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD), en el que han mostrado descensos de HbA_{1c} del 1,1-1,4 %[1]. Además, ha demostrado ser más eficaz que la sitagliptina (diferencia de HbA_{1c} del –0,6 %)[1] y la exenatida diaria en el DURATION 6 (–0,33 %)[4] o semanal en el LEAD 6[4] (–0,21 %) y similar a la semaglutida oral en el PIONEER 4 (el –1,1 frente al –1,2 %)[5]. Respecto a la pérdida de peso (alrededor de –3 kg), es similar a la observada con exenatida[1], menor que con semaglutida en el PIONEER 4 (–3,1 frente a –4,6 kg)[5] y mayor frente a insulina, glitazonas, sulfonilureas o sitagliptina[1]. En un estudio de 26 semanas en que se añadió liraglutida (1,8 mg) o placebo a pacientes tratados con insulina basal y metformina, la reducción de HbA_{1c} fue del –1,3 % (frente al –0,1 % con placebo), con una diferencia de peso de –3,1 kg y unas menores dosis de insulina (35,8 frente a 40,1 UI diarias)[1]. En otro ensayo clínico, pacientes tratados con insulina degludec y metformina fueron aleatorizados a recibir liraglutida o una dosis de insulina aspart en la comida principal (pauta basal plus) durante 26 semanas[3]. La adición de liraglutida dio lugar a una mayor reducción de HbA_{1c} (el –0,73 frente al –0,40 %) y peso corporal (–3,03 frente a +0,72 kg). La tasa de episodios de hipoglucemia (por paciente/año de exposición) fue menor con liraglutida (1,0 frente a 8,15; HR: 0,13; IC del 95 %: 0,08-0,21)[3].

Seguridad cardiovascular

En el estudio Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER), con 9340 pacientes (el 82 % con ECV), la variable principal

MACE fue significativa respecto al grupo placebo (HR: 0,87; IC del 95 %: 0,78-0,97), confirmándose la superioridad (p = 0,01). Además, la mortalidad cardiovascular también fue significativamente menor en el grupo tratado con liraglutida (HR: 0,78; IC del 95 %: 0,66-0,93; p < 0,007). Las reducciones en infarto de miocardio e ictus no fatales no fueron significativas[14].

LIXISENATIDA

La lixisenatida es un derivado de la exendina 4 en el que la modificación de la secuencia de aminoácidos alarga la duración de su acción permitiendo su administración 1 vez/día. La dosis inicial es de 10 µg/día y se puede incrementar a 20 µg si la respuesta es insuficiente. Se ha estudiado en el programa GET-GOAL en pacientes en monoterapia y se añadido a metformina, a pioglitazona y a insulina glargina; se han observado reducciones de la HbA_{1c} del –0,3 al –0,8 % y de peso de –0,9 a –3 kg[1]. En un ensayo comparativo con exenatida 2 veces/día, en pacientes tratados con metformina, se observó una reducción de la HbA_{1c} del –0,79 frente al –0,96 % con exenatida[4]. Además, la reducción de peso fue significativamente menor con lixisenatida (–2,96 frente a –3,98 kg)[4]. En otro estudio, en 890 pacientes tratados con insulina glargina, se comparó la lixisenatida frente a dos pautas de insulina glulisina prandial: basal plus o basal bolo, y se demostró la no inferioridad en la reducción de HbA_{1c} (el –0,05 % frente a basal plus y el +0,21 % frente a basal bolo) y la superioridad únicamente en el cambio de peso frente a basal bolo (–2,0 kg)[3]. La incidencia de hipoglucemias fue menor con lixisenatida que con basal plus (*odds ratio*: 0,8) y basal bolo (*odds ratio*: 0,5)[3].

Seguridad cardiovascular

La lixisenatida confirmó su seguridad cardiovascular en el estudio Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) en 6068 pacientes con un evento coronario reciente, pero sin mostrar superioridad (MACE incluyendo angina inestable [HR: 1,02; IC del 95 %: 0,89-1,17])[15]. Un criterio de inclusión tan acotado (únicamente eventos coronarios) y un seguimiento de tan solo dos años podrían explicar en parte la ausencia de beneficio.

ALBIGLUTIDA

La modificación de la cadena de aminoácidos y la unión en serie a la albúmina humana prolongan su vida media y permiten su administración semanal. La albiglutida se evaluó en los ensayos clínicos del programa HARMONY frente a placebo, metformina, glimepirida, sitagliptina, pioglitazona o liraglutida y frente a insulina basal y rápida prandial. Su menor potencia, tanto en reducción de la HbA_{1c} como en pérdida de peso, motivó su retirada del mercado antes de que se conocieran los resultados del estudio de seguridad cardiovascular, en el que se evidenciaron sus beneficios cardiovasculares (HARMONY Outcomes; HR para MACE: 0,78; IC del 95 %: 0,6-0,90)[16]. Dado que ya no está comercializada, no entraremos en detalle sobre sus ventajas e inconvenientes.

DULAGLUTIDA

La modificación de la secuencia de aminoácidos, junto con el gran tamaño de la molécula, reduce el aclaramiento renal, prolonga su acción y permite su administración semanal. Aunque en los ensayos clínicos también se probó la dosis de 0,75 mg, nos referiremos solo a la de 1,5 mg, que es la única disponible en nuestro país. En el programa AWARD se comparó con placebo, con antidiabéticos orales, exenatida diaria, insulina glargina y liraglutida. En el AWARD 1 la dulaglutida fue superior a la exenatida diaria en la reducción de HbA_{1c} (el –1,51 frente al –0,99 %), con una disminución de peso ligeramente superior (–1,30 kg y –1,07 kg, respectivamente)[1]. En el AWARD 2 se comparó con insulina glargina durante 72 semanas y demostró superioridad con la dosis de 1,5 mg: reducción de HbA_{1c} del –0,9 frente al –0,62 % y pérdida de peso de –1,9 frente a un aumento de +1,28 kg con glargina[1]. Finalmente, en el estudio AWARD 6 se comparó con liraglutida (1,8 mg) diaria durante 26 semanas[4]. La reducción de la HbA_{1c} fue similar (–1,42 frente al –1,36 % con liraglutida), y se cumplió el criterio de no inferioridad. Sin embargo, la liraglutida comportó una significativa pérdida de peso ligeramente mayor (–2,90 frente a –3,61 kg). No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos relevantes[4].

Seguridad cardiovascular

Los resultados del estudio Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND) en 9901 pacientes ha mostrado una reducción significativa del 12 % de ECV mayores (MACE [HR: 0,88; IC del 95 %: 0,79-0,99]) en personas con o sin ECV establecida[17]. Es el estudio de seguridad cardiovascular de mayor duración con un arGLP-1 (5,4 años) y en él se incluyeron mayoritariamente personas sin ECV, pues solo el 31 % tenía ECV establecida. Además, las medianas basales de HbA_{1c} (7,2 %) son de las más bajas en los ensayos de seguridad cardiovascular y con una proporción equilibrada de mujeres y hombres (el 46 y el 54 %), lo que hace que sea la población más parecida a la de la práctica clínica habitual. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que

los pacientes con insuficiencia renal crónica (FG <60 ml/min), un 22 %, fueron considerados como pacientes sin ECV y, por tanto, están incluidos en el grupo de pacientes en prevención primaria, mientras que en otros estudios como en el LEADER (23 %) y el SUSTAIN 6 (28 %) fueron considerados como pacientes con ECV establecida. Si se hubiera aplicado este mismo criterio, el porcentaje de pacientes en prevención primaria en el REWIND hubiera sido menor.

SEMAGLUTIDA SUBCUTÁNEA

La semaglutida es el último arGLP-1 comercializado en España. Tiene un 94 % de homología con el GLP-1 humano, con una semivida prolongada que permite su administración semanal. Aparte de la resistencia a la degradación enzimática, la unión a la albúmina disminuye el aclaramiento renal. Se dispone de presentaciones de 0,25, 0,5 y 1 mg para aumentar la dosis progresivamente cada cuatro semanas con el fin de disminuir las náuseas que son inherentes a su efecto farmacológico.

Su eficacia se ha valorado en el programa Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN)[5] en diferentes situaciones clínicas: añadida a metformina, en comparación con sitagliptina, añadida a sulfonilurea y metformina, en comparación con insulina glargina, añadida a glargina y, finalmente, en comparación con exenatida semanal y dulaglutida[4,5]. En todas ellas ha mostrado mejoras de HbA_{1c} y peso superiores a sus comparadores. Así, en comparación con placebo, la semaglutida subcutánea (0,5 y 1 mg) redujo la HbA_{1c} en el –1,01 y el –1,38 %, respectivamente, y el peso corporal en –4,11 kg[5]. Cuando se analizan por separado los estudios SUSTAIN 1-5 y 7, la HbA_{1c} media se redujo en el 1,2-1,5 % con 0,5 mg de semaglutida y el 1,5-1,8 % con 1 mg de semaglutida, frente al <0,1-0,4 % con placebo y el 0,5-1,4 % con sus comparadores activos; las diferencias fueron significativas en todos los ensayos[5].

En cuanto al peso, en los ensayos SUSTAIN 1-5 y 7 se disminuyó de 3,5 a 4,6 kg con 0,5 mg de semaglutida y de 4,5 a 6,5 kg con 1 mg de semaglutida, en comparación con reducciones de peso de 1,0-1,4 kg con placebo, 3,0 kg con dulaglutida (SUSTAIN 7) y 1,9 kg con sitagliptina y exenatida semanal (SUSTAIN 2 y 3), mientras que hubo un aumento de peso de 1,2 kg con insulina basal (SUSTAIN 4)[5].

Seguridad cardiovascular

En el ensayo SUSTAIN 6, que incluyó a 3297 pacientes (el 85 % con ECV), se observaron reducciones en las variables MACE (HR: 0,74; IC del 95 %: 0,58-0,95), muerte cardiovascular (HR: 0,98; IC del 95 %: 0,65-1,48), infarto de miocardio no mortal (HR: 0,74; IC del 95 %: 0,51-1,08) e ictus no mortal (HR: 0,61; IC del 95 %: 0,38-0,99)[18]. Sin embargo, se observó un incremento significativo del riesgo de complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes con retinopatía previa o tratados con insulina. En cambio, en pacientes sin retinopatía previa o sin insulina, la frecuencia de dichas complicaciones fue baja y similar a la del placebo. Este efecto podría estar relacionado con el descenso demasiado brusco de la glucemia, también observado previamente en ensayos clínicos con insulina.

SEMAGLUTIDA ORAL

Recientemente, se han publicado los resultados de los estudios pivotales y de seguridad cardiovascular de la semaglutida oral (estudios PIONEER)[6], que, aunque no se ha comercializado todavía, comentaremos con detalle. Esta formulación oral de toma única diaria, en dosis de 14 mg/día, parece ser tan efectiva como la subcutánea semanal, lo que podría resultar más conveniente para muchos pacientes. En comparación con el placebo, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 e incluso con la liraglutida, ha mostrado mayores reducciones de HbA_{1c} y peso que cualquiera de ellos[6]. También ha evidenciado una eficacia similar su adición en pacientes tratados con insulina basal (PIONEER 8) o con insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular entre 30 y 60 ml/min/1,73 m^2, PIONEER 5)[5]. En el ensayo PIONEER 2 demostró reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} frente a la empagliflozina a las 26 semanas (el –1,4 frente al –0,9 %, respectivamente) y a las 52 semanas (el –1,3 frente al –0,8 %, respectivamente)[6]. Además, se observaron diferencias estadísticamente significativas del peso de –4,2 frente a –3,8 kg a las 26 semanas y de –4,7 frente a –3,8 kg a las 52 semanas. En el PIONEER 4 se comparó frente a la liraglutida y frente al placebo y se observaron mayores reducciones de HbA_{1c} (y estadísticamente significativas) tanto a las 26 semanas (el –1,3 frente al –1,1 % con liraglutida y el –0,1 % con placebo) como a las 52 semanas (el –1,2, el –0,9 y el +0,2 %, respectivamente). También fueron significativas las diferencias en el peso: –4,7 kg con semaglutida oral, –3,2 kg con liraglutida y –0,7 kg con placebo a las 26 semanas y –5, –3,1 y –1,2 kg, respectivamente, a las 52 semanas. Así, por su administración oral y eficacia similar a la de los arGLP-1 inyectables, podría llegar a convertirse en una opción más temprana en el algoritmo de tratamiento.

Seguridad cardiovascular

En el estudio PIONEER 6 se ha confirmado su no inferioridad frente a placebo, pero no la superioridad en la

variable principal (MACE [HR: 0,79; IC del 95 %: 0,57-1,1]), aunque se han observado reducciones significativas de la mortalidad cardiovascular (HR: 0,49; IC del 95 %: 0,27-0,92) y total (HR: 0,51; IC del 95 %: 0,31-0,84)[19]. La corta duración del estudio (1,3 años) probablemente ha contribuido a que haya habido pocos eventos y, por tanto, no se haya conseguido la significación en la variable principal.

BENEFICIOS RENALES DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Hemos agrupado los resultados renales en un mismo apartado, ya que se trata de variables secundarias de los estudios de seguridad cardiovascular, con definiciones discordantes y que se han reportado en todos los casos (tabla 3). Se han publicado muy recientemente dos metanálisis que incluyen los últimos estudios publicados y que han mostrado una reducción, en uno significativa y en el otro no, en la variable renal combinada (aparición de macroalbuminuria, disminución del filtrado glomerular, terapia renal sustitutiva crónica y muerte renal) del 17 % (HR: 0,83; IC del 95 %: 0,69-1,0)[7] y del 18 % (HR: 0,82; IC del 95 %: 0,75-0,89)[8]. Sin embargo, estas reducciones son principalmente atribuibles a la disminución en la aparición de macroalbuminuria (HR: 0,76; IC del 95 %: 0,68-0,86)[7]. De hecho, excluyendo esta variable, desapareció el efecto sobre el riesgo de duplicar la creatinina sérica en el segundo metanálisis (HR: 0,92; IC del 95 %: 0,80-1,06)[8]. Debemos tener en cuenta que, aunque la albuminuria es un biomarcador bien establecido de enfermedad renal diabética y enfermedad cardiovascular, se trata de un marcador subrogado que puede estar ausente en pacientes con filtrado glomerular reducido. Así pues, podemos concluir que el principal efecto de los arGLP-1 es sobre la aparición de la macroalbuminuria, pero no sobre la insuficiencia renal[7,8].

CONCLUSIONES

Las guías de práctica clínica sitúan los arGLP-1 en el segundo o tercer escalón terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad y, especialmente, con ECV establecida o alto riesgo CV o enfermedad renal crónica. Además, se considera que los arGLP-1 son una alternativa a la insulinización y se han situado como primer inyectable en el reciente consenso de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes. También constituyen una alternativa a las pautas con múltiples inyecciones de insulina en pacientes tratados con insulina basal. Los beneficios demostrados en cuanto a complicaciones cardiovasculares y renales hacen que sean de uso prioritario en pacientes con ECV establecida o enfermedad renal crónica. Sin embargo, a pesar de sus beneficios demostrados en el control glucémico, peso y complicaciones cardiovasculares y renales, por razones de coste, su prescripción en España está limitada a los pacientes con un índice de masa corporal ≥30 kg/m^2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monami M, Dicembrini I, Nreu B, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E. Predictors of response to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Acta Diabetol 2017;54:1101-4.
2. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2017;19:228-38.
3. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2019;35:e3082.
4. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab 2016;18:317-32.
5. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. Diabetes Metab 2019;45:409-18.
6. Bucheit J, Pamulapati LG, Carter NM, Malloy K, Dixon D, Sisson E. Oral semaglutide: a review of the first oral glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Diabetes Technol Ther 2019. [Epub ahead of print.]
7. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. Diabetes Obes Metab 2019. [Epub ahead of print.]
8. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776-85.
9. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in

type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41: 2669-701.

10. National Institute for Clinical Excellence. NICE guidelines [NG28]. Type 2 diabetes in adults: Management. 2015. Disponible en: URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28 [último acceso: 30 de septiembre de 2019].
11. Artola Menéndez S; Grupo de Trabajo del Algoritmo redGDPS. Actualización del algoritmo de hiperglucemia de la Red de Grupos de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de la Salud 2017 (redGDPS). Diabetes Práctica 2017;08:49-96.
12. Artola Menéndez S; Grupo de Trabajo del Algoritmo RedGDPS. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica 2017;08 (Supl Extr 4):S1-24.
13. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
15. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57.
16. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo controlled trial. Lancet 2018;392:1519-29.
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; for the REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo controlled trial. Lancet 2019;394:121-30.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al., SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
19. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; for the PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;381: 841-51.