

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 monoterapia¹ como en combinación en el segundo y tercer escalón¹, 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 kg¹⁻⁶. 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 meta-análisis su frecuencia no ha sido significativamente diferente de los comparadores o el placebo⁸.

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 basal⁹⁻¹². 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/m². 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 meses¹⁰.

En este artículo revisaremos, fundamentalmente, las evidencias provenientes de los estudios de seguridad cardiovascular¹³⁻¹⁹. 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 placebo¹. 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 m²).

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 DURATION¹. 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 6⁴ ($-0,21$ %) 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 exenatida¹, menor que con semaglutida en el PIONEER 4 ($-3,1$ frente a $-4,6$ kg)⁵ y mayor frente a insulina, glitazonas, sulfonilureas o sitagliptina¹. 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 semanas³. 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 significativas¹⁴.

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 añadió 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 kg¹. 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 exenatida⁴. 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 glargina¹. Finalmente, en el estudio AWARD 6 se comparó con liraglutida (1,8 mg) diaria durante 26 semanas⁴. 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 relevantes⁴.

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 establecida¹⁷. 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 kg⁵. 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 ensayos⁵.

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 pivotaes 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 ellos⁶. 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 m², 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/m².

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. Buceit 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.