# Chapter 15 / Capítulo 15

*Clinical Research and Rehabilitation in Contemporary Healthcare Settings. Applied Studies in Medicine, Physiotherapy, and Health Care*
**ISBN:** 978-9915-9875-2-1
**DOI:** 10.62486/978-9915-9875-2-1.Ch15
**Pages:** 174-199

©2024 The authors. This is an open access book distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

# Efficacy and safety of semaglutide in the treatment of obesity

## Eficacia y seguridad de la semaglutida en el tratamiento de la obesidad

Belén Ancora Florencia[1] ✉, Marcela Ommi Acosta Sero[1] ✉

[1]Licenciatura en Nutrición, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. CABA, Argentina.

**Autor para la correspondencia:** Belén Ancora Florencia ✉

**ABSTRACT**

**Introduction:** interventions for the treatment of obesity include, in selected cases, the use of drugs as adjunctive therapy. Semaglutide and liraglutide are GLP-1 agonists that have been indicated for the treatment of type 2 diabetes and are now approved for weight control in overweight or obese individuals.
**Objective:** to review the current evidence on the efficacy and safety of semaglutide as an adjunctive treatment for weight reduction in adults with obesity.
**Method:** randomized controlled clinical trials and observational studies that included adult participants aged 18 years or older of both biological sexes with obesity with or without comorbidities (type 2 diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia) and published between 2019 and 2023.
**Results:** in the fifteen studies included (most with 68-week interventions at doses of 2,4 mg of semaglutide compared to placebo), semaglutide was shown to be effective in relation to weight loss. In addition, it produced cardiometabolic improvements (blood pressure, glycosylated hemoglobin, fasting plasma glucose, total cholesterol, among others); however, it had more adverse effects than placebo, especially nausea and diarrhea. On the other hand, when the drug was withdrawn, participants who had been treated with semaglutide regained an average of two-thirds of their previous weight loss in the 1-year extension phase without treatment.
**Conclusion:** it is important in our role as nutritionists to evaluate those individuals who are eligible for the drug, as well as to follow up with patients in the long term to prevent relapses, educating them at each stage to achieve lifestyle changes that can be sustained throughout their lives in order to improve their quality of life without excessive use of the drug.

**Keywords:** Liraglutide; Overweight; Obesity; Efficacy; Safety.

**RESUMEN**

**Introducción:** entre las intervenciones para el tratamiento de la obesidad se incluye en casos seleccionados, el uso de fármacos como terapia coadyuvante. La semaglutida y la liraglutida son agonistas del GLP-1 que han sido indicados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y ahora aprobados para el control de peso en personas con sobrepeso u obesidad.
**Objetivo:** revisar la evidencia actualizada sobre la eficacia y seguridad de la semaglutida como tratamiento coadyuvante para la reducción de peso en personas adultas con obesidad.
**Método:** ensayos clínicos randomizados y controlados y estudios observacionales que hayan incluido participantes adultos de 18 años o más de ambos sexos biológicos con obesidad con o sin

comorbilidades (Diabetes tipo 2, hipertensión y/o dislipidemia); y publicados entre 2019 – 2023. **Resultados:** en los quince estudios incluidos (la mayoría con intervenciones de 68 semanas en dosis de 2,4 mg de semaglutida comparados con placebo), la semaglutida mostró ser efectiva en relación con la pérdida de peso. A demás, produjo mejoras cardiometabólicas (presión arterial, hemoglobina glicosilada, glucosa plasmática en ayunas, colesterol total, entre otras); sin embargo, presentó más efectos adversos que el placebo, especialmente náuseas y diarrea. Por otra parte, al retirar el fármaco los participantes que habían sido intervenidos con semaglutida recuperaron una media de dos tercios de su pérdida de peso anterior en la fase de extensión de 1 año sin tratamiento.
**Conclusión:** es importante desde nuestro rol como nutricionistas hacer una evaluación de aquellas personas que se encuentren en condiciones de incluir el fármaco, así como también llevar un seguimiento a largo plazo de los pacientes para evitar recaídas, educándolo en cada etapa para conseguir cambios de hábitos que puedan prolongarse a lo largo de la vida en busca de mejorar la calidad de vida del paciente y sin hacer un uso desmedido del fármaco.

**Palabras clave:** Liraglutida; Sobrepeso; Obesidad; Eficacia; Seguridad.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica y compleja de origen multicausal vinculada al estilo de vida, el ambiente y la genética que a su vez interactúa con factores psicológicos, culturales y fisiológicos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad es una epidemia caracterizada por una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo en relación con el peso que puede ser perjudicial para la salud.[1] La tasa de sobrepeso y obesidad se encuentra en aumento en Argentina y en el mundo, lo cual representa un problema importante de salud pública. Según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) 2018, en Argentina 6 de cada 10 adultos presentan exceso de peso, del cual más de la mitad tiene sobrepeso (36,2 %) y la otra parte, (25,4 %) obesidad.[2]

La obesidad contribuye a la aparición de múltiples comorbilidades que afectan la salud en mayor o menor grado, entre las que no solo debemos mencionar el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades como enfermedad isquémica de corazón, trastornos del aparato locomotor y/o predisposición para diversos tipos de cáncer (esófago, colon, riñón, entre otros),[1] sino también considerar que es una enfermedad en la que se involucran diversos factores que se relacionan con lo social, ya que las personas con obesidad y sobrepeso se enfrentan a una lucha por ser aceptados socialmente. La Academia Nacional de Medicina, menciona que la obesidad se acompaña con frecuencia de trastornos psicológicos y psiquiátricos entre los que se encuentran: baja autoestima, insatisfacción con la imagen corporal, depresión, ansiedad, trastorno por atracón, trastorno por estrés postraumático, etcétera.[3]

Entre las intervenciones para el tratamiento de la obesidad se proponen en primer lugar los cambios en el estilo de vida (alimentación y actividad física) y en casos seleccionados, se incluye el uso de fármacos y cirugía bariátrica como terapias coadyuvantes que deben ser prescritas y supervisadas por personal médico.[4] En Argentina, según la ley 26.396 sobre prevención y control de trastornos alimentarios en el artículo 16 propone incluir los tratamientos médicos necesarios, incluyendo los nutricionales, psicológicos, clínicos, quirúrgicos, farmacológicos y todas las prácticas médicas necesarias para una atención multidisciplinaria e integral de las enfermedades.[5]

La Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son los responsables de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos para la pérdida de peso antes de que salgan al mercado. Para que la FDA apruebe un fármaco para pérdida de peso, éste debe cumplir con algunos criterios, como que el promedio de pérdida de peso en comparación con placebo sea de 5 % durante un año, mientras que para que la EMA lo autorice debe reducir > 10 % del peso corporal total; la determinación de este porcentaje es secundaria a que se ha comprobado que con la reducción de 5 y 10 % del peso se disminuye el riesgo cardiovascular, enfermedades renales y osteoartritis. Otro requisito es que por lo menos 35 % de los pacientes que reciban el fármaco tengan pérdida de 5 % del peso corporal total y sea aproximadamente el doble en comparación con los pacientes que reciben placebo. Debido a la heterogeneidad de la población con obesidad, el medicamento para bajar de peso debe cumplir con un perfil estricto en cuestión de eficacia, seguridad y durabilidad.[6]

La semaglutida y la liraglutida son agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, que pertenecen al grupo de miméticos de la incretina y que han sido indicados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y ahora han sido aprobados para el control de peso en personas con sobrepeso u obesidad en una dosis subcutánea de 2,4 mg una vez a la semana. GLP-1 es una hormona incretina secretada principalmente por las células L intestinales, que puede aumentar la liberación de insulina e inhibir la liberación de glucagón de forma dependiente de la glucosa. La reducción del apetito y la ingesta es el mecanismo primordial de los medicamentos para lograr la pérdida de peso disminuyendo las señales de hambre en el núcleo arqueado del hipotálamo, ya que es allí donde se regulan las señales de hambre y saciedad.[7]

En estudios anteriores se ha encontrado que los agonistas del GLP1 han conseguido disminuir entre un 5 y hasta un 15 %, así como también mantener la pérdida de peso en pacientes con obesidad, incluidos aquellos que presentan comorbilidades como hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2 y apnea obstructiva del sueño. Por otra parte, se han evidenciado también efectos cardioprotectores, reducción de la HbA1C y control de la glucemia postprandial. Entre los efectos adversos que provocan estos fármacos se registraron efectos gastrointestinales de intensidad leve o moderada, con prevalencia de náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento.[8,9,10,11,12]

La Semaglutida está aprobada para tratar la diabetes tipo 2 con dosis de inyección subcutánea de 0,25, 0,5 y 1 mg administrada una vez a la semana y dosis orales administradas una vez al día.[13] En junio de 2021, la FDA aprobó la Semaglutida subcutánea para el control de peso a largo plazo en dosis de 1,7 a 2,4 mg.[14] El objetivo del presente trabajo es revisar la eficacia y seguridad de la semaglutida como medicamento coadyuvante para disminuir el peso en adultos con obesidad.

**Objetivos**

*Objetivo general*

Revisar la evidencia actualizada sobre la eficacia y seguridad de la semaglutida como tratamiento coadyuvante para la reducción de peso en personas adultas con obesidad.

*Objetivos Específicos*

- Analizar si la pérdida de peso es mayor en el grupo tratado con semaglutida en comparación con el grupo control intervenido con placebo o liraglutida.
- Analizar si existen diferencias en las modificaciones de los parámetros cardio

metabólicos en grupo tratado con semaglutida en comparación con el grupo control intervenido con liraglutida o placebo.

- Identificar los efectos adversos que pueden presentarse en el grupo tratado con semaglutida en comparación con el grupo control intervenido con placebo o liraglutida.
- Identificar los factores que pueden influir en la irrupción del tratamiento con semaglutida.
- Revisar la recuperación de peso a largo plazo en el grupo tratado con semaglutida en comparación con grupo control intervenido con placebo o liraglutida.

## MÉTODO

### Criterios de Inclusión

Ensayos clínicos randomizados y controlados y estudios observacionales:

- Que hayan incluido participantes adultos de 18 años o más de ambos sexos biológicos con obesidad con o sin comorbilidades (Diabetes tipo 2, hipertensión y/o dislipidemia).
- Publicados entre 2019 – 2023
- Que hayan comparado resultados en la pérdida de peso y modificaciones en perfil lipídico, control de la presión arterial y/o glucemia en dosis de 1,7 – 2,4 mg. con semaglutida versus grupo control intervenido con placebo o liraglutida.
- Que hayan tenido una duración de entre 6 meses a 2 años.
- Ensayos clínicos en fase 3 y 4.

### Criterio de exclusión

- Que hayan incluido estudios en animales.
- Que hayan incluido personas con patologías psiquiátricas severas, neurológicas o neurodegenerativas y/o trastornos de la conducta alimentaria.
- Que hayan incluido personas con trasplante de órganos o pacientes hospitalizados.

### Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda bibliográfica de la presente revisión se utilizaron los siguientes buscadores como PUBMED (National Library of Medicine, Estados Unidos), Cochrane Library y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS); utilizando los términos de búsqueda “Obesity”, “glucagon-like peptide 1 receptor agonists”, “Semaglutide”, “Liraglutide”, “Efficacy”, “Safety”. Con un filtro de búsqueda bibliográfica de no más de 5 años de antigüedad. Publicaciones en inglés y en español.

### Instrumentos de recolección de datos y procedimientos para extracción y análisis de la información

Se utilizó un formulario para extraer los datos de manera estandarizada, primero se llevó a cabo la lectura de los títulos y resúmenes de los estudios encontrados, donde se descartaron aquellos estudios que no resultaron relevantes, que estaban repetidos o que no cumplían con los criterios de inclusión para la revisión bibliográfica. Por consiguiente, se realizó la lectura del texto completo de los estudios que cumplieron con los criterios mencionados antes. Finalmente, se descartaron estudios según el texto completo.

## RESULTADOS

Se recuperaron preliminarmente un total de 196 estudios de las bases de datos. Después de examinar los títulos y resúmenes, se excluyeron 173 estudios con base en los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. Se identificaron 23 estudios potencialmente relevantes, de los

cuales quince fueron incluidos en la presente revisión con 15207 participantes.[9,10,11,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26]

De los estudios incluidos, 10 fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 3 de ellos análisis post hoc de ensayos controlados aleatorios, 1 de ellos fue un estudio observacional de ECA y el último fue un estudio comparativo prospectivo. El resto, quedó excluido por no cumplir con los criterios de elegibilidad o por estar duplicados.

**Características de los estudios**

Los quince estudios se realizaron en personas adultas con obesidad (≥18 años con un IMC ≥30 kg/m 2 o un IMC ≥27 kg/m 2 y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, con al menos un esfuerzo dietético fallido auto informado para perder peso). La semaglutida se administró por vía subcutánea en los quince estudios incluidos, catorce incluyeron 2,4 mg/día con aumento de dosis cada cuatro semanas.[9,10,11,12,15,16,18,19,20,21,22,23,24,25]. Mientras que en uno de ellos se administraron dosis de 2 mg de semaglutida. El placebo fue el comparador en nueve estudios [9,10,11,16,18,21,22,24,25], otro estudio incluyó liraglutida como grupo control.[23] En dos de los estudios el comparador fue 1 mg de semaglutida,[19,26] mientras que tres estudios incluyeron dosis de 1,7 mg de semaglutida como grupo control.[12,15,20] La duración del tratamiento varió de 24 a 120 semanas.

Todos los estudios mencionaron cambios en el peso corporal. Mientras que siete informaron cambios en la CC,[10,11,19,20,24,26,27] ocho estudios mostraron la proporción de participantes que lograron una pérdida de peso de más del 5 %,[11,13,16,19,20,21,23,26] mientras que siete estudios mostraron la proporción de participantes que lograron una pérdida de peso de más del 10, 15 y 20 %.[11,13,19,20,23,24,25] Ocho estudios mostraron cambios registrados en la presión arterial, la HbA1c y los perfiles de lípidos,[10,11,13,15,19,20,24,26] y once estudios proporcionaron los eventos adversos.[10,11,12,13,15,19,20,21,24]

Por otra parte, dos estudios evaluaron los efectos a largo plazo de la semaglutida, uno sobre el tratamiento con dosis de semaglutida 2,4 mg durante 104 semanas y el otro el efecto tras la retirada hasta la semana 120.[23,26] Un estudio evaluó los efectos sobre el riesgo de desarrollar diabetes [17] y tres estudios evaluaron los efectos sobre la calidad de vida y capacidad funcional. [10,16,22] Las características iniciales de los estudios incluidos se resumen en la tabla 15.1 y tabla 15.2.

**Pérdida de peso**

En el estudio de Wilding et al, donde se comparó semaglutida 2,4 ms vs placebo se reportó que el cambio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 fue de −15,3 kg en el grupo de semaglutida en comparación con −2,6 kg en el grupo de placebo (diferencia estimada de tratamiento, −12,7 kg; IC del 95 %, −13,7 a −11,7) En el grupo de semaglutida, se observó pérdida de peso desde la primera evaluación posterior a la aleatorización (semana 4) en adelante, alcanzando un punto más bajo en la semana 60. Para la estimación de la política de tratamiento (que muestra el efecto independientemente de la interrupción del tratamiento o la intervención de rescate), el cambio de peso medio estimado en la semana 68 fue −14,9 % con 2,4 mg de semaglutida, en comparación con −2,4 % con placebo (diferencia estimada de tratamiento, − 12,4 puntos porcentuales; IC del 95 %, −13,4 a −11,5; P <0,001).[10]

**Tabla 15.1.** Características de los Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados Incluidos

| Apellido del primer autor y año | Tipo de documento | Tipo de participantes | N.º de participantes | Intervención | Variables resultado |
|---|---|---|---|---|---|
| Wilding, 2021 | ECA | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso, sin DM2. | 1961 | Los participantes recibieron 2,4 mg o placebo combinados con intervención en el estilo de vida durante 68 semanas. | Cambios en el peso corporal y logro de una pérdida de peso del 10 % o más, del 15 % o más y del 20 % o más, evaluados para semaglutida frente al placebo y cambio en la CC, PA, PLP y HbA1c desde el inicio hasta la semana 68. EA. |
| Rubino, 2022 | ECA | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso, sin DM2. | 338 | Los participantes recibieron semaglutida subcutánea una vez a la semana, 2,4 mg o placebo equivalente o liraglutida subcutánea una vez al día, 3mg, combinados con intervención en el estilo de vida. durante 68 semanas. | Cambio en el peso corporal, y logro de una pérdida de peso del 10 % o más, del 15 % o más y del 20 % o más, evaluados para semaglutida frente al placebo y cambio en la CC, PA, PLP y HbA1c desde el inicio hasta la semana 68. EA. |
| Rubino, 2021 | ECA | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso. | 1051 | Los participantes recibieron 2,4 mg o placebo combinados con intervención en el estilo de vida durante 68 semanas. | Cambio porcentual en el peso corporal desde la semana 20 hasta la semana 68; Cambios en la CC, PA y el funcionamiento físico. EA. |
| Wadden, 2021 | ECA | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso, sin DM2. | 611 | Los participantes recibieron 2,4 mg o placebo combinados con intervención en el estilo de vida durante 68 semanas. | Cambio porcentual en el peso corporal desde la semana 20 hasta la semana 68; Cambios en la CC, PA y el funcionamiento físico. EA. |
| Friedrichsen, 2021 | ECA | Adultos con un IMC de 30,0 a 45,0 kg/m 2. | 72 | Los participantes recibieron 2,4 mg de semaglutida sc una vez a la semana o placebo de volumen equivalente. | Efecto sobre el vaciamiento gástrico. Efecto sobre el apetito. Efecto el vaciamiento gástrico. EA. |
| Garvey, 2022 | ECA | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso, sin DM2. | 304 | Los participantes recibieron 2,4 mg de semaglutida subcutánea o placebo una vez a la semana durante 104 semanas con recomendaciones del estilo de vida. | Cambio en el peso corporal, y Logro de una pérdida de peso del 10 % o más, del 15 % o más y del 20 % o más, evaluados para semaglutida frente al placebo y cambio en la CC, PA, PLP y HbA1c desde el inicio hasta la semana 104. EA. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Frías, 2021 | ECA | Participantes (≥18 años) con DM2 no controlada adecuadamente (HbA1c 8,0-10,0 %) con metformina y con o sin sulfonilurea | 1515 | Los participantes fueron asignados aleatoriamente a una vez por semana para recibir semaglutida 2,0 mg (n=480 [50 %]) o 1,0 mg (n=481 [50 %]). | Cambio en peso corporal, en HbA1c, IMC y circunferencia de la cintura, pérdida de peso corporal inicial del 5 % o más o del 10 % o más desde el inicio y hasta la semana 40. |
| Davies, 2022 | ECA | Adultos con un IMC de al menos 27 kg/m 2 y HbA1c de 7 a 10 % (53 a 86 mmol/mol) con DM2. | 1210 | Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para inyección subcutánea de 2,4 mg de semaglutida o 1,0 mg de semaglutida, o placebo, una vez por semana durante 68 semanas, más una intervención en el estilo de vida. | Cambio porcentual en el peso corporal y el logro de una reducción de peso de al menos el 5 % a las 68 semanas. HbA1c, PA y CC. |
| Bjorner, 2023 | ECA | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso. | 803 | Los participantes recibieron 2,4 mg de semaglutida o placebo en combinación con una intervención en el estilo de vida durante la duración del ensayo (68 semanas). | Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).Dimensiones evaluadas con EQ-5D (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Dimensiones evaluadas con SF-6D (funcionalidad física, limitaciones de roles, dolor, vitalidad, funcionalidad social y salud mental). |
| Kadowaki, 2022 | ECA | Adultos (≥20 años en Japón) con un IMC de al menos 27,0 kg/m 2 con dos o más comorbilidades relacionadas con el peso o un IMC de 35,0 kg/m2. | 437 | 2,4 mg de semaglutida una vez a la semana o un placebo equivalente, o 1,7 mg de semaglutida o un placebo equivalente, además de recomendaciones de estilo de vida durante 68 semanas. | Cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio en la semana 68 y la proporción de participantes que habían logrado una reducción de al menos el 5 % del peso corporal inicial en la semana 68. El cambio en el área de grasa visceral abdominal. |
| Kolotin, 2023 | ECA | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso. | 401 | 2,4 mg de semaglutida una vez a la semana o un placebo equivalente, o 1,7 mg de semaglutida una vez a la semana o un placebo equivalente, durante 68 semanas, con recomendaciones de estilo de vida. | Impacto de los cambios de peso corporal en la calidad de vida. Estado de salud (funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional, y Salud Mental). |

**Nota:** Obesidad definida como IMC ≥ 30 KG/M2. ECAs: ensayos clínicos controlados aleatorizados; SP: sobrepeso; OB: obesidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; DLP: dislipemia; SC: subcutánea; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; CC: circunferencia de cintura; PLP: perfil lipídico EA: eventos adversos.

**Tabla 2.** Características de los Estudios Incluidos no ECA

| Apellido del primer autor y año | Tipo de documento | Tipo de participantes | N.º de participantes | Intervención | Variables resultado |
|---|---|---|---|---|---|
| Ghusn 2022 | Estudio comparativo - prospectivo | Adultos con SP u OB | 408 | Pacientes que recibieron de 1,7 mg o 2,4 mg durante 3 a 6 meses. | Cambio en el peso corporal. Proporción de pacientes que lograron una pérdida de peso del 5 % o más al 20 % o más. Pérdida de peso según el estado de DM2 y dosis de semaglutida. EA. |
| Wilkinson, 2023 | Análisis post hoc de ECAs | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso y sin diabetes. | 3069 | Los PASOS 1 y 5 fueron ensayos de fase 3a de dos brazos (semaglutida 2,4 mg o placebo) realizados durante 68 semanas y 104 semanas, respectivamente. STEP 4 fue un ensayo de abstinencia de fase 3a incluyó tratamiento con 2,4 mg de semaglutida o la abstinencia (cambiar a placebo) durante 48 semanas. | Cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio hasta el final del estudio y el logro de una pérdida de peso ≥5 %. Riesgo de los participantes de desarrollar diabetes tipo 2 en los próximos 10 años utilizando la fórmula CMDS. |
| Wharton, 2021 | Análisis post hoc de ECAs | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso. | 2650 | Los participantes recibieron 2,4 mg de semaglutida o placebo. | Proporción de participantes que informó EA gastrointestinales. Impacto de los EA gastrointestinales en la dosis y el cumplimiento del tratamiento. |
| Wilding, 2022 | Estudio observacional de ECA | Adultos con IMC ≥30 o ≥ 27 con 1 o más comorbilidades relacionadas con el peso | 327 | En cada visita se realizaron mediciones corporales, registros de signos vitales y evaluaciones de laboratorio (HbA1c, niveles de lípidos ). | Cambio en el peso corporal y los factores de riesgo cardio metabólico en los participantes que completaron el tratamiento en la fase principal y fueron seguidos durante el período sin tratamiento; y evaluación de la consistencia del efecto del tratamiento de 68 semanas con semaglutida (en relación con placebo) en participantes en la fase principal y la fase de extensión. |

**Nota:** Obesidad definida como IMC ≥ 30 KG/M2. ECAs: ensayos clínicos controlados aleatorizados; SP: sobrepeso; OB: obesidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; DLP: dislipemia; SC: subcutánea; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; CC: circunferencia de cintura; PLP: perfil lipídico EA: eventos adversos.

En el estudio de Rubino et al, donde se examinaron 1051 participantes y se aleatorizaron para recibir placebo 2,4 mg vs placebo, se reportó que con semaglutida continuada, el cambio medio de peso corporal desde la semana 20 a la semana 68 fue -7,9 % frente a +6,9 % con el cambio a placebo (diferencia, -14,8 [IC del 95 %, -16,0 a -13,5] puntos porcentuales; P < 0,001 ).[9]

En cuanto al estudio de Ghusn et al, se realizó un estudio comparativo-prospectivo sobre un total de 408 participantes y el objetivo era evaluar los resultados de pérdida de peso asociados con el tratamiento con semaglutida en pacientes con sobrepeso u obesidad y en pacientes con o sin diabetes tipo 2 en quienes habían recibido inyecciones subcutáneas de semaglutida semanales de 1,7 mg o 2,4 mg durante 3 a 6 meses. Se reportó que la pérdida de peso media (DE) después de 3 meses fue de 6,7 (4,4) kg, equivalente a una pérdida de peso media (DE) del 5,9 % (3,7 %) (P < 0,001), y la pérdida de peso media (DE) después de 6 meses fue de 12,3 (6,6) kg, equivalente a una pérdida de peso media (DE) del 10,9 % (5,8 %) (P < 0,001 desde el inicio).[12]

En el estudio de Wadden et al, donde se incluyó 611 participantes aleatorizados se determinó que en la semana 68, el cambio de peso medio estimado con respecto al valor inicial fue de −16,0 % con semaglutida frente a –5,7 % con placebo, ambos combinados con terapia conductual intensiva y reemplazos de comidas.[18]

En cuanto al estudio de Friedischen et al, donde se incluyeron 72 participantes y cuyo objetivo fue investigar los efectos de 2,4 mg de semaglutida subcutánea (sc) una vez a la semana sobre el vaciamiento gástrico, el apetito y la ingesta de energía en adultos con obesidad. Se pudo constatar que en la semana 20, el peso corporal se redujo con respecto al valor inicial en una media (DE) de 10,4 kg (6,3) con 2,4 mg de semaglutida sc y 0,4 kg (2,6) con placebo (estadísticas descriptivas únicamente), lo que representa reducciones relativas con respecto al valor inicial del 9,9 % y 0,4 %, respectivamente.[24]

Por otra parte, en el estudio de Garvey et al, realizado en 304 participantes, se evaluó el efecto a largo plazo de 2,4 mg de semaglutida subcutánea una vez a la semana (104 semanas de tratamiento) en comparación con placebo, como complemento de la intervención conductual, sobre el peso corporal y los factores de riesgo cardiometabólico. Se determinó que, el cambio medio estimado en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 fue – 15,2 % (0,9) con semaglutida y –2,6 % (1,1) con placebo –12,6 puntos porcentuales, intervalo de confianza (IC) del 95 % –15,3 a –9,8, P < 0,0001).[25]

En el estudio de Kadowaki et al, realizado en 437 participantes durante 68 semanas, cuando se comparó semaglutida 1,7 mg vs placebo los resultados revelaron que la pérdida de peso con semaglutida fue de –9,6 %, mientras que con placebo fue de -2,1 % (diferencia estimada de tratamiento [ETD –7,5 puntos porcentuales [IC del 95 %: –9,6 a –5,4] para semaglutida 1,7 mg frente a placebo; p<0,0001).[20]

En el estudio de Frías et al, se aleatorizaron 1515 participantes para investigar la eficacia y seguridad de la administración una vez a la semana de semaglutida 2,0 mg versus 1,0 mg en adultos con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con una dosis estable de metformina con o sin sulfonilurea durante 40 semanas y se constató que el cambio medio en el peso corporal desde el inicio en la semana 40 fue −6,9 kg con semaglutida 2,0 mg y −6,0 kg con semaglutida 1,0 mg (ETD –0,93 kg [IC del 95 % –1,68 a –0,18]; p=0·015; estimación del producto del ensayo) y −6,4 kg con semaglutida 2,0 mg y −5,6 kg con semaglutida 1,0 mg (ETD –0,77 kg [–1,55 a 0,01]; p = 0,054; estimación de la política de tratamiento).[26]

En el estudio de Rubino et al, participaron 338 adultos de los cuales 319 completaron el ensayo, el objetivo fue comparar la eficacia y los perfiles de eventos adversos de semaglutida subcutánea una vez a la semana, 2,4 mg, versus liraglutida subcutánea una vez al día, 3,0 mg , se observó que el cambio de peso medio desde el inicio y hasta la semana 68 fue de – 15,8 % con semaglutida frente a – 6,4 % con liraglutida (diferencia, – 9,4 puntos porcentuales [IC del 95 %: – 12,0 a – 6,8]; P < 0,001); mientras que el cambio de peso con el placebo combinado fue del – 1,9 %.[23]

En cuanto al estudio de Davies et al, se aleatorizaron 1210 participantes a recibir, 2,4 mg de semaglutida subcutánea versus 1,0 mg de semaglutida durante 68 semanas, se determinó que el cambio estimado en el peso corporal medio desde el inicio hasta la semana 68 fue -9,6 % con 2,4 mg de semaglutida frente a -3,4 % con placebo. La diferencia de tratamiento estimada para semaglutida 2,4 mg versus placebo fue de -6,2 puntos porcentuales.[19]

En cuanto al estudio de Bjorner et al, 803 participantes fueron aleatorizados para ser tratados con 2,4 mg de semaglutida o cambiar a placebo y se llevó a cabo en 4 pasos. En los ensayos STEP 1-4, los cambios de peso medios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 con semaglutida 2,4 mg (frente a placebo) para la estimación del producto del ensayo fueron −16,9 % (−2,4 %), −10,6 % (−3,1 %). −17,6 % (−5,0 %) y −8,8 % (6,5 %), respectivamente.[21]

Por último, el estudio de Kolotin et al, se llevó a cabo un Análisis post hoc de un ensayo controlado aleatorio, el cual incluyó 401 participantes a recibir 2,4 mg de semaglutida subcutánea una vez a la semana o 1,7 mg de semaglutida subcutánea una vez a la semana, o placebo se determinó que, las reducciones medias en el peso corporal fueron del −13,2 % con 2,4 mg de semaglutida y del −9,6 % con 1,7 mg de semaglutida frente al −2,1 % con placebo. Los ETD fueron −11,06 puntos % (IC del 95 %: −12,88 a −9,24) para semaglutida 2,4 mg versus placebo y −7,52 puntos % (IC del 95 %: −9,62 a −5,43) para semaglutida 1,7 mg versus placebo, ambos p < 0,0001.[15]

**Pérdida del 5 %, 10 %, 15 % y 20 %**

En el estudio de Wilding et al.[10], los participantes que recibieron semaglutida tenían más probabilidades de perder un 5 % o más, un 10 % o más, un 15 % o más y un 20 % o más del peso corporal inicial en la semana 68 que aquellos que recibieron placebo (P<0,001 para el 5 %, umbrales del 10 % y del 15 %; el umbral del 20 % no formaba parte de la jerarquía de pruebas estadísticas). Entre los participantes cuyos datos estaban disponibles en la visita de la semana 68 (1212 participantes en el grupo de semaglutida y 577 en el grupo de placebo), estos umbrales fueron alcanzados por el 86,4 % (1047 participantes), el 69,1 % (838 participantes), el 50,5 % ( 612 participantes) y 32,0 % (388 participantes), respectivamente, en el grupo de semaglutida, en comparación con 31,5 % (182 participantes), 12,0 % (69 participantes), 4,9 % (28 participantes) y 1,7 % (10 participantes) en el grupo de placebo.[10]

En el estudio de Rubino et al.[9], los participantes tenían probabilidades significativamente mayores de lograr una pérdida de peso del 10 % o más, del 15 % o más y del 20 % o más con semaglutida frente a liraglutida (70,9 % de los participantes frente a 25,6 % [odds ratio, 6,3 {IC del 95 %, 3,5 a 11,2}], 55,6 % frente a 12,0 % [odds ratio, 7,9 {IC del 95 %, 4,1 a 15,4}], y 38,5 % versus 6,0 % [odds ratio, 8,2 {IC del 95 %, 3,5 a 19,1}], respectivamente; todos P < ,001).[23]

En el estudio de Rubino et al.[23], los participantes tratados con semaglutida tuvieron significativamente más probabilidades de haber perdido al menos el 5 % del peso corporal

inicial en la semana 68 frente al placebo, con el 86,6 % de los participantes en el grupo de semaglutida frente al 47,6 % en el grupo de placebo. En la semana 68, los participantes del grupo de semaglutida tenían significativamente más probabilidades de haber perdido al menos el 10 % o el 15 % del peso corporal inicial en comparación con el placebo Estos umbrales fueron alcanzados por el 75,3 % frente al 27,0 % y el 55,8 % frente al 13,2 % de los participantes en los grupos de semaglutida y placebo, respectivamente en comparación con el grupo de placebo, los participantes del grupo de semaglutida tenían más probabilidades de haber perdido el 20 % o más del peso corporal inicial en la semana 68 . El 35,7 % frente al 3,7 % alcanzaron este umbral de pérdida de peso con semaglutida frente a placebo.[9]

En el estudio de Garvey et al.[25], los participantes tratados con semaglutida, en comparación con el placebo, tuvieron mayor probabilidades de perder al menos el 10 %, 15 % o 20 % del peso corporal inicial en la semana 104 Durante el período de observación del ensayo, estos umbrales de pérdida de peso los alcanzaron 89 (61,8 %), 75 (52,1 %) y 52 (36,1 %) de 144 participantes en el grupo de semaglutida versus 17 (13,3 %), nueve (7,0 % ) y tres (2,3 %) de 128 participantes en el grupo de placebo, respectivamente.

En cuanto al estudio de Davies se determinó que en la semana 68, una mayor cantidad de pacientes tratados con 2,4 mg de semaglutida que con placebo lograron reducciones de peso de al menos el 5 % (267 [68,8 %] de 388 frente a 107 [28,5 %] de 376; odds ratio 4,88, IC 95 % 3,58 a 6,64; p<0,0001).[19]

En cuanto al estudio de Kadowaki et al, se vio que en la semana 68, una proporción mayor de participantes había logrado una reducción del 5 % o más en el peso corporal inicial en el grupo de 2,4 mg de semaglutida (160 [83 %] de 193 participantes) y en el grupo de 1,7 mg de semaglutida (71 [72 %] ] de 98 participantes) que en el grupo de placebo (21 [21 %] de 100 participantes); odds ratio [OR] 21,7 [IC del 95 %: 11,3 a 41,9] para semaglutida 2,4 mg frente a placebo; OR 11,1 [IC del 95 %: 5,5 a 22,2] para semaglutida 1,7 mg frente a placebo; ambos p<0·0001).[20]

**Parámetros cardio metabólicos**

Nueve estudios informaron cambios en los parámetros cardiometabólicos, a continuación, se describen los cambios encontrados en cada uno de ellos:

En el estudio de Wilding et al.[10], la semaglutida se asoció con mayores reducciones desde el inicio que el placebo en la circunferencia de la cintura (–13,54 cm con semaglutida versus –4,13 cm con placebo; diferencia de tratamiento estimada, –9,42 cm; IC del 95 %, –10,30 a –8,53), IMC (–5,54 con semaglutida frente a –0,92 con placebo; diferencia de tratamiento estimada, –4,61; IC del 95 %, –4,96 a –4,27). Hemoglobina glucosilada -% 5 para semaglutida, 7±0,35 para placebo, diferencia de tratamiento estimada 7±0,3. Colesterol total para semaglutida,189,6 (20,5) para placebo, 192,1 (19,4). Colesterol HDL para semaglutida, 49,4 (25,6) para placebo 49,5 (25,0). Colesterol LDL para semaglutida, 110,3 (31,6), para placebo 112,5 (29,8). Triglicéridos para semaglutida 126,2 (47,4), para placebo 127,9 (49,0). Presión arterial sistólica: mm Hg –6,16 para semaglutida, –1,06 para placebo, – 5,10 (–6,34 a –3,87) <0,001. Presión arterial diastólica: mm Hg–2,83 para semaglutida –0,42, para placebo –2,41 (–3,25 a –1,57).[10]

En el estudio de Rubino et al (2022), se encontraron los siguientes resultados, circunferencia de cintura (cm), con semaglutida – 13,2 (– 15,0 a – 11,5) [114], con liraglutida – 6,6 (– 8,3 a – 4,9) [113], la diferencia fue – 6,6 (– 9,1 a – 4,2). Colesterol total (mg/dl), con semaglutida – 7,1 (–

10,7 a – 3,3) [113], con liraglutida – 0,1 (– 3,3 a 3,2) [107], la diferencia fue – 7,0 (– 11,7 a – 2,1). HDL (mg/dl), con semaglutida – 0,3 (– 3,6 a 3,0) [112], con liraglutida 1,9 (– 1,0 a 5,0) [107], la diferencia fue – 2,2 (– 6,5 a 2,2). LDL (mg/dl), con semaglutida – 6,5 (– 12,4 a – 0,1) [112], con liraglutida 0,9 (– 4,4 a 6,5) [107], la diferencia fue – 7,3 (– 14,9 a 1,0). Triglicéridos (mg/dl), con semaglutida – 20,7 (– 25,6 a – 15,6) [112] con liraglutida – 11,0 (– 16,9 a – 4,7) [107], la diferencia fue – 11,0 (– 18,9 a – 2,2). HBa1c (%), con semaglutida – 0,2 (– 0,3 a – 0,2) [113], con liraglutida – 0,1 (– 0,1 a 0,0) [107], la diferencia fue – 0,2 (– 0,2 a – 0,1). Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl), con semaglutida – 8,3 (– 10,4 a – 6,1) [112], con liraglutida – 4,3 (– 6,7 a – 1,9) [106], la diferencia fue – 3,9 (–7,2 a – 0,7). presión arterial sistólica (mm Hg) con semaglutida – 5,7 (– 8,1 a – 3,3) [114] con liraglutida – 2,9 (– 5,3 a – 0,5) [112], la diferencia fue – 2,8 (– 6,1 a 0,6). presión arterial diastólica (mm Hg), con semaglutida – 5,0 (– 7,0 a – 3,1) [114], con liraglutida – 0,5 (– 2,3 a 1,3) [112], la diferencia fue – 4,5 (– 7,1 a – 1,9).[23]

En el estudio de Rubino et al (2021), los resultados encontraron fueron, circunferencia de cintura (cm) −6,4 (−7,1 a −5,7) en el grupo placebo, 3,3 (2,3 a 4,3) en el grupo control, la diferencia fue −9,7 (−10,9 a −8,5) <,001. Presión arterial sistólica, (mm Hg) 0,5 (-0,6 a 1,6) 4,4 (2,9 a 6,0) en el grupo placebo, −3,9 en el grupo control, la diferencia fue (−5,8 a −2,0) <,001. Índice de masa corporal d−2,6 (−2,8 a −2,4) en el grupo placebo, 2,2 (1,8 a 2,5) en el grupo control, la diferencia fue−4,7 (−5,2 a −4,3) <,001. Presión arterial diastólica (mm Hg) 0,3 (-0,4 a 1,1) en el grupo placebo, 0,9 (-0,4 a 2,1) en el grupo control, la diferencia fue−0,6 (−2,0 a 0,9). Hemoglobina a1c (%) −0,1 (−0,2 a −0,1) en el grupo placebo,0,1 (0,1 a 0,1) en el grupo control, la diferencia fue −0,2 (−0,3 a −0,2) <,001. Glucosa plasmática en ayunas, mg/dl −0,8 (−1,7 a 0,1) en el grupo placebo, 6,7 (4,9 a 8,6) en el grupo control, la diferencia fue−7,5 (−9,6 a −5,4) <,001. Colesterol total (mg/dl) 5 (4 a 6) en el grupo placebo,11 (10 a 13) en el grupo control, −6 (−8 a −4) <,001. HDL-C (mg/dl) 18 (17 a 20) en el grupo placebo, 18 (15 a 21) en el grupo control, 0 (-2 a 3),83. C-LDL (mg/dl) 1 (-1 a 3) en el grupo placebo, 8 (5 a 10) en el grupo control, la diferencia fue −6 (−9 a −3) <,001. VLDL-C (mg/dl) −6 (−9 a −2) en el grupo placebo,15 (7 a 23) en el grupo control, la diferencia fue−18 (−24 a −11)<,001. Triglicéridos (mg/dl) −6 (−9 a −2) en el grupo placebo,15 (7 a 23) en el grupo control, la diferencia fue −18 (−24 a −11) <,00.[9]

En el caso del estudio de Wadden et al, los resultados fueron, colesterol total (mg/dl) –3,8 en el grupo tratado con semaglutida, 2,1 en el grupo control, la diferencia fue –5,8 (–8,4 a –3,2) f <,001. HDL (mg/dl) 6,5 en el grupo con semaglutida, 5,0 en el grupo control, la diferencia fue 1,5 (–1,8 a 4,9) f/,39. LDL (mg/dl) –4,7 en el grupo con semaglutida, 2,6 en el grupo control, la diferencia fue –7,1 (–10,9 a –3,2) f/<,001. Triglicéridos (mg/dl) –22,5 en el grupo con semaglutida, –6,5 para el grupo control, la diferencia fue –17,0 (–22,8 a –10,8) f<,001. Circunferencia de cintura (cm) –14,6 para el grupo con semaglutida, –6,3 para el grupo control, la diferencia fue –8,3 (–10,1 a –6,6) /<,001. Presión arterial sistólica (mm Hg) –5,6 para el grupo con semaglutida, –1,6 para el grupo control, la diferencia fue –3,9 (–6,4 a – 1,5) / <,001. Presión arterial diastólica (mm Hg) –3,0 para el grupo con semaglutida, –0,8 para el grupo control, la diferencia fue –2,2 (–3,9 a –0,6) ,008.[18]

En el estudio de Garvey et al.[25] se encontró que la HbA 1c (%): cambio desde el inicio hasta la semana 104, –0,4 (0,03) para semaglutida, –0,1 (0,03) para placebo, diferencia porcentual relativa estimada –0,3 (–0,4 a –0,3). Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl): cambio desde el inicio hasta la semana 104, -1-0,4 (0,05) para semaglutida, 0,1 (0,06) para placebo. La diferencia fue –0,5 (–0,7 a –0,4). Colesterol total (%), –3,3 para semaglutida, 1,4 para placebo. Diferencia porcentual relativa estimada –4,6 (–8,4 a –0,6). Colesterol HDL 9,6 para semaglutida, 8,1 para

placebo. Diferencia porcentual relativa estimada 1,3 (-3,9 a 6,9), colesterol LDL (%) -6,1 % para semaglutida, -2,7 para placebo. Diferencia porcentual relativa estimada -3,4 (-9,1 a 2,6), Triglicéridos (%) -19,0 para semaglutida, 3,7 % para placebo.

Diferencia porcentual relativa estimada -21,9 (-29,8 a -13,2). Presión arterial sistólica (mm Hg) cambio desde el inicio hasta la semana 104, -5,7 (1,1) para semaglutida, -1,6 (1,2) para grupo placebo, la diferencia fue -4,2 (-7,3 a -1,0); P = 0,0102. Presión arterial diastólica (mm Hg) cambio desde el inicio hasta la semana 104, -4,4 (0,9) para semaglutida, -0,8 (0,9) para placebo, la diferencia fue -3,7 (-6,1 a -1,2).[25]

En el ensayo clínico aleatorizado de Frías et al (n=1515), la HbA1c basal media fue del 8,9 % (DE 0,6; 73,3 mmol/mol [DE 6,9]) y el IMC fue de 34,6 kg/m² (DE 7,0). El cambio medio en HbA1c desde el inicio en la semana 40 fue de −2,2 puntos porcentuales con semaglutida 2,0 mg y −1,9 puntos porcentuales con semaglutida 1,0 mg (diferencia estimada de tratamiento [ETD] -0,23 puntos porcentuales [IC del 95 % -0,36 a -0,11]; p=0,0003; y −2,1 puntos porcentuales con semaglutida 2,0 mg y −1,9 puntos porcentuales con semaglutida 1,0 mg (ETD -0,18 puntos porcentuales [-0,31 a -0,04]; p=0,0098. Glucosa plasmática en ayunas, mmol/L -3·1 -3·4 -0·33 (-0,61 a -0,04) * p=0·026. IMC, kg/m2 -2·1 -2·4 -0·30 (-0,57 a -0,04) * p=0·026. Circunferencia de cintura (cm) -5,2 para semaglutida 2,0 mg, -5,8 con semaglutida 1,0 mg, la diferencia fue -0·54 (-1,34 a 0,26) * p=0·18.

El estudio de Wilkinson et al, incluyó un total de 3069 participantes en donde se llevó a cabo un análisis post hoc que calculó las puntuaciones de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a 10 años de la estadificación de la enfermedad cardiometabólica (CMDS) para los participantes inscriptos en los ensayos: Efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad (STEP) 1, 4 y 5 realizados durante 68 semanas y 104 semanas, respectivamente. Este análisis sugiere que 2,4 mg de semaglutida como complemento de la intervención en el estilo de vida puede reducir sustancialmente el riesgo de diabetes tipo 2 a 10 años en personas con sobrepeso (con comorbilidades relacionadas con el peso) u obesidad, particularmente en aquellos individuos con puntuaciones altas de CMDS ( herramienta de estadificación objetiva, cuantitativa y sistemática que evalúa el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 durante los próximos 10 años por raza y sexo) al inicio del estudio.[16]

En este estudio, en el PASO 1, las puntuaciones de riesgo a 10 años disminuyeron del 18,2 % en la semana 0 al 7,1 % en la semana 68 con semaglutida en comparación con una reducción del 17,8 % al 15,6 % con placebo. La reducción en las puntuaciones de riesgo en relación con la semana 0 fue del 61,1 % con semaglutida, que fue significativamente mayor que la reducción del 12,9 % con placebo (p <0,0001). En el PASO 5, la reducción en las puntuaciones de riesgo en relación con la semana 0 en la semana 104 fue del 60,0 % con semaglutida, que fue significativamente mayor que la reducción del 3,5 % con placebo (p<0,0001). En el PASO 4, los valores de parámetros como el peso corporal, la glucosa plasmática en ayunas y la presión arterial se redujeron de las semanas 0 a 20 mientras todos los participantes recibían tratamiento con semaglutida. En relación con la semana 20, la reducción adicional de la puntuación de riesgo del 32,1 % en la semana 68 con semaglutida continuada fue significativamente diferente en comparación con el aumento del 40,6 % con el cambio a placebo (p < 0,0001).[17]

En el estudio de Davies et al, los resultados encontrados fueron, para presión arterial sistólica (mm Hg), -3,9 [0,7] con semaglutida 2,4 mg, -2,9(0,9) para semaglutida 1,0 mg, - 0,5(0,8) para placebo, la diferencia estimada para semaglutida frente a placebo fue −3,4 (-5,6 a -1,3);

p=0·0016. La diferencia estimada para semaglutida 2,4 frente a semaglutida 1,0 mg −1,0 (-3,3 a 1,2). Presión arterial diastólica (mm Hg) −1,6 (0,4) para semaglutida 2,4 mg, −0·6 (0,5) para semaglutida 1,0 mg, −0·9 (0,5) para placebo. La diferencia estimada para semaglutida 2,4 mg frente a placebo fue −0,7 (−2,0 a 0,6). La diferencia para semaglutida 2,4 frente a semaglutida 1,0 mg fue -0,9 (-2,2 a 0,4). Circunferencia de cintura (cm), −9,4 (0,4) para semaglutida 2,4 mg, −6,7 (0,4) para semaglutida 1,0 mg, −4,5 (0,4) para placebo. La diferencia para semaglutida 2,4 mg frente a placebo fue −4,9 (-6,0 a -3,8); p<0·0001. La diferencia estimada para semaglutida 2,4 frente a semaglutida 1,0 mg fue −2,7 (-3,7 a -1,7).[19]

En el estudio de Kadowaki et al, lo reportado fue que el área de grasa visceral abdominal se redujo en un 40,0 % entre los participantes que recibieron 2,4 mg de semaglutida y en un 22,2 % (3,7) entre los participantes que recibieron 1,7 mg de semaglutida versus 6,9 % (3,8) en el grupo de placebo (diferencia estimada –33,2 % [IC del 95 %: –42,1 a –24,2] para semaglutida 2,4 mg versus placebo; –15,3 % [IC del 95 % –25,6 a –4,9] para semaglutida 1,7 mg frente a placebo).[20]

*Seguridad y factores que pueden influir en la irrupción del tratamiento*

Once estudios proporcionaron información sobre eventos adversos (EA). Los trastornos gastrointestinales (GI): náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, fueron los eventos notificados con mayor frecuencia y ocurrieron en una mayor cantidad de participantes que recibieron semaglutida en comparación con aquellos que recibieron placebo. La mayoría de los eventos GI fueron de gravedad leve a moderada, transitorios y se resolvieron sin la interrupción permanente del régimen. En los casos donde el grupo control recibió dosis más bajas de semaglutida o liraglutida el porcentaje de EA reportado fue similar en ambos grupos. El porcentaje de participante que interrumpió el tratamiento por EA GI fue bajo y fue principalmente en el grupo tratado con semaglutida que en el grupo que recibió placebo debido a eventos GI.

En la tabla 15.3 se resumen las características principales reportadas en cada estudio.[10,11,12,13,15,19,20,21,24]

En el estudio de Wharton et al, se incluyó 2650 personas y se llevó a cabo un análisis post hoc de subgrupos de ensayos controlados aleatorios entre los ensayos STEP 1, 2 y 3. Se evaluaron EA GI con una dosis semanal de semaglutida 2,4 mg en adultos con sobrepeso u obesidad. Los EA GI notificados con mayor frecuencia se presentaron principalmente en el grupo tratado con 2,4 mg de semaglutida en relación con el grupo de placebo. La prevalencia de náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento en el grupo de 2,4 mg de semaglutida fue elevada durante el período de tratamiento de 68 semanas, alcanzó su punto máximo aproximadamente en la semana 20 y disminuyó posteriormente, observándose la disminución más destacada en las náuseas.[12]

En el caso de los eventos individuales de náuseas, diarrea y vómitos fueron relativamente de corta duración: en el grupo de 2,4 mg de semaglutida, la mediana de duración de las náuseas, la diarrea y los vómitos fue de 8, 3 y 2 días, respectivamente, y fueron similares a los del placebo. La mediana de duración del estreñimiento fue mayor: 47 días en el grupo de semaglutida y 35 días en el grupo de placebo, y la prevalencia se estabilizó aproximadamente en la semana 10. La pérdida de peso se presentó de forma similar en aquellos sin EA gastrointestinales que en aquellos con EA. En el grupo de 2,4 mg de semaglutida, el cambio medio observado desde el inicio hasta la semana 68 en el peso corporal en aquellos con versus sin EA GI fue −17,3 % versus −15,7 % en el PASO 1, −11,4 % versus −9,6 % en el PASO 2 y − 17,7 % frente a −17,1 % en el PASO 3. No hubo diferencias notables en la magnitud del efecto de pérdida de peso mediado por EA GI entre los ensayos STEP 1, 2 y 3.[12]

**Tabla 15.3.** Eventos adversos informados en los ensayos incluidos

| Apellido del primer autor y año | Dosis fármaco /control | Semaglutida vs Control | Tipo de EA | Abandono de tratamiento por EA |
|---|---|---|---|---|
| Wilding, 2021 | semaglutida 2,4 mg o placebo. | Porcentajes similares de participantes en los grupos de semaglutida y placebo informaron EA (89,7 % y 86,4 %, respectivamente) | Los trastornos GI (náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento) fueron los eventos notificados con mayor frecuencia y ocurrieron en más participantes que recibieron semaglutida en comparación con aquellos que recibieron placebo (74,2 % frente a 47,9 %). La mayoría de los eventos GI fueron de gravedad leve a moderada, transitorios y se resolvieron sin la interrupción permanente del régimen. | Una mayor proporción de participantes en el grupo de semaglutida que en el grupo de placebo interrumpieron el tratamiento debido a eventos GI (59 [4,5 %] frente a 5 [0,8 %]). |
| Rubino, 2022 | semaglutida 2,4 mg. (n = 126), liraglutida 3 mg. (n = 127) y placebo (n = 85) | Los EA fueron informados por el 95,2 % de los participantes con semaglutida, el 96,1 % con liraglutida y el 95,3 % con placebo | Los trastornos GI fueron los EA más frecuentes con semaglutida y liraglutida, informados por el 84,1 % y el 82,7 % de los participantes, respectivamente (placebo: 55,3 %); ocurrieron más eventos consemaglutida que con liraglutida. La mayoría de los eventos GI fueron de gravedad leve a moderada (el 3,2 % [n = 4], el 2,4 % [n = 3] y el 3,5 % [n = 3] informaron eventos GI graves con semaglutida, liraglutida y placebo, respectivamente). Los EA graves fueron informados por el 7,9 % (n = 10) con semaglutida, el 11,0 % (n = 14) con liraglutida y el 7,1 % (n = 6) con placebo. | Las interrupciones permanentes del tratamiento debido a EA fueron más comunes con liraglutida (12,6 % [n = 16]) frente a semaglutida (3,2 % [n = 4]) y placebo (3,5 % [n = 3]); la mitad de las interrupciones de liraglutida estuvieron relacionadas con trastornos GI y tendieron a ocurrir durante el aumento de la dosis. |
| Rubino, 2021 | semaglutida 2,4 mg o placebo. | Durante el período de preinclusión, el 84,3 % de los participantes informaron EA. En el período aleatorizado, las proporciones de quienes informaron nuevos EA fueron del 81,3 % y el 75,0 % con semaglutida continua y placebo, respectivamente | Los trastornos GI se notificaron con mayor frecuencia y en mayores proporciones con semaglutida continuada que con placebo (41,9 % frente a 26,1 %, respectivamente). Se informaron EA graves en el 2,3 % de los participantes durante el período de preinclusión y en el 7,7 % y el 5,6 % que recibieron semaglutida y placebo de forma continuada, respectivamente. | Durante el período de preinclusión, el 5,3 % de los participantes interrumpieron el tratamiento debido a EA. En el período aleatorizado, el 2,4 % y el 2,2 % de los participantes que recibieron semaglutida y placebo, respectivamente, interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ghusn 2022 | semaglutida 2,4 mg o semaglutida 1,7 mg. | 85 pacientes (48,6 %) informaron haber experimentado EA asociados con semaglutida. | Los síntomas GI fueron los efectos adversos más informados. Entre estos las náuseas y los vómitos fueron los más relevantes (64 pacientes [36,6 %]), seguidos de diarrea (15 pacientes [8,6 %]) y fatiga (11 pacientes [6,3 %]). | 5 pacientes (2,9 %) tuvieron que suspender la semaglutida debido a la intolerancia de los EA. |
| Wadden, 2021 | semaglutida 2,4 mg o placebo. | La proporción de participantes que informaron EA fue similar en los grupos de semaglutida y placebo (95,8 % y 96,1 %, respectivamente). | Los trastornos GI (náuseas, estreñimiento, diarrea y vómitos) fueron los más frecuentes y ocurrieron en más participantes que recibieron semaglutida (82,8 %) que placebo (63,2 %). Se informaron EA graves en el 9,1 % y el 2,9 % de los participantes en los grupos de semaglutida y placebo, respectivamente. | Más participantes interrumpieron el tratamiento debido a EA en el grupo de semaglutida (5,9 %) en comparación con el placebo (2,9 %), principalmente debido a eventos gastrointestinales |
| Friedrichsen, 2021 | semaglutida 2,4 mg o placebo. | El número de participantes que informaron EA fue ampliamente similar en el grupo de 2,4 mg desemaglutida sc (29 participantes [80,6 %]) y en el grupo de placebo (33 participantes [91,7 %] | Los EA gastrointestinales se informaron con mayor frecuencia en el grupo de semaglutida (25 participantes [69,4 %]) en comparación con el grupo de placebo (14 participantes [38,9 %]), siendo las náuseas y la diarrea las más comúnmente informadas. Todos estos eventos fueron de gravedad leve o moderada y, en general, de corta duración. | No informado |
| Garvey, 2022 | semaglutida 2,4 mg o placebo. | Los EA se notificaron con mayor frecuencia con semaglutida que con placebo (82,2 % frente a 53,9 %) | Los trastornos GI, náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia. 12 (7,9 %) de 152 participantes en el grupo de semaglutida y 18 (11,8 %) de 152 participantes en el grupo de placebo informaron eventos adversos graves. | Nueve participantes (5,9 %) en el grupo de semaglutida y siete participantes (4,6 %) en el grupo de placebo informaron EA que llevaron a la interrupción del producto del ensayo |
| Frías, 2021 | semaglutida 2 mg una vez a la semana frente a 1,0 mg | 272 (57 %) participantes en el tratamiento de semaglutida 2,0 mg grupo y 251 (52 %) en el grupo de semaglutida 1,0 mg tuvo al menos un EA emergente del tratamiento | La mayoría de los EA fueron de gravedad leve a moderada. Los EA fueron similares entre los grupos, con 21 (4 %) de los participantes que recibieron semaglutida 2,0 mg y 25 (5 %) en participantes que recibieron semaglutida 1·0 mg. Los EA más comunes fueron GI (incluyendo náuseas, diarrea y vómitos), notificados en 163 (34 %) participantes recibieron semaglutida 2,0 mg y 148 (31 %) participantes recibieron semaglutida 1,0 mg. | La interrupción del tratamiento debido a EA fue bajo y similares en ambos grupos de tratamiento; 21 (4 %) participantes en el grupo de semaglutida 2,0 mg y 22 (5 %) en el grupo de 1,0 mg de semaglutida |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Wilkinson, 2023 | No informó EA | | | |
| Wilding, 2022 | No informó EA | | | |
| Davies, 2022 | semaglutida 2,4 mg, vs semaglutida 1,0 mg, | 353 (87,6 %) con semaglutida 2,4 mg, 329 (81,8 %) con semaglutida 1,0 mg, y 309 (76,9 %) con placebo informaron EA. | Desórdenes GI fueron los eventos reportados con mayor frecuencia. Los eventos gastrointestinales más comunes fueron náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento, que en su mayoría fueron transitorios y de gravedad leve a moderada. Se informaron eventos adversos graves en 40 (9,9 %) de 403 pacientes con semaglutida 2,4 mg, 31 (7,7 %) de 402 con semaglutida 1,0 mg y 37 (9,2 %) con placebo. | La mayor proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento fueron quienes recibieron semaglutida, principalmente debido a eventos GI. |
| Wharton, 2021 | semaglutida 2,4 mg o placebo. | Una mayor proporción de participantes informó EA GI en el grupo de 2,4 mg de semaglutida en comparación con el grupo de placebo: 72,9 % y 47,1 %, respectivamente. | La mayoría de los EA gastrointestinales no fueron graves (náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento) (99,5 % de los EA) y fueron de gravedad leve o moderada (98,1 %). Más participantes en el grupo de 2,4 mg de semaglutida (4,1 % de los participantes) informaron efectos adversos gastrointestinales graves (es decir, náuseas, dolor abdominal, diarrea y vómitos) en comparación con el grupo de placebo (0,9 %) | Los EA gastrointestinales provocaron la interrupción permanente del tratamiento en una mayor proporción de participantes que recibió 2,4 mg de semaglutida (4,3 %) que en el grupo de placebo (0,7 %), y la mayoría de las interrupciones ocurrieron durante el período de aumento de dosis en ambos grupos. |
| Bjorner, 2023 | No informó EA | | | |
| Kadowaki, 2022 | semaglutida 2,4 mg o semaglutida 1,7 mg o placebo. | 171 (86 %) de 199 participantes en el grupo de semaglutida 2,4 mg, 82 (82 %) de participantes en el grupo de semaglutida 1,7 mg y 80 (79 %) de participantes en el grupo de placebo informaron EA. | Se notificaron trastornos GI, en su mayoría de leves a moderados, en 118 (59 %) de 199 participantes en el grupo de 2,4 mg de semaglutida, 64 (64 %) de 100 participantes en el grupo de 1,7 mg de semaglutida y 30 (30 %) de 101 participantes en el grupo de placebo. | Los EA que llevaron a la interrupción del ensayo ocurrieron en cinco (3 %) de 199 participantes en el grupo de 2,4 mg de semaglutida, tres (3 %) de 100 participantes en el grupo de 1,7 mg de semaglutida y uno (1 %) de 101 participantes en el grupo placebo. |
| Kolotin, 2023 | No informó EA | | | |

**Nota:** EA: efectos adversos; GI: gastrointestinales. Fuente de elaboración: propia.

**Efecto de la semaglutida 2,4 mg sobre la recuperación de peso a largo plazo**

Un estudio evaluó el efecto de semaglutida 2,4 mg sobre la recuperación de peso a largo plazo (120 semanas) y se observó que, tras la retirada del tratamiento, los participantes recuperaron un porcentaje del peso perdido.

En el estudio de Wilding et al, se incluyeron 327 participantes y su objetivo fue explorar los cambios posteriores al tratamiento en el peso corporal y los factores de riesgo cardiometabólico después de un período de tratamiento inicial más largo (68 semanas) con semaglutida o placebo en ausencia de una intervención de apoyo al estilo de vida durante el período de seguimiento sin tratamiento de 1 año. El estudio reportó que, tras la retirada del tratamiento, los participantes con semaglutida y placebo recuperaron 11,6 (DE: 7,7) y 1,9 (DE: 4,8) puntos porcentuales del peso perdido, respectivamente, en la semana 120, lo que dio lugar a pérdidas netas del 5,6 % (DE: 8,9 %) y el 0,1 %. (DE: 5,8 %), respectivamente, desde la semana 0 hasta la semana 120. Se observaron mejoras cardiometabólicas desde la semana 0 hasta la semana 68 y la semaglutida volvió al valor inicial en la semana 120 para la mayoría de las variables.

Por otra parte, después de la retirada del tratamiento, la PAS y la PAD medias aumentaron en ambos grupos de tratamiento, volviendo a los niveles iniciales en la semana 120. La PCR y los lípidos aumentaron desde la semana 68 hasta la semana 120 en el grupo de semaglutida, pero siguieron mejorando en relación con el grupo de placebo en cuanto a PCR, colesterol HDL, colesterol VLDL y triglicéridos en la semana 120. Por otro lado, se observaron aumentos en la HbA1c media en ambos grupos. Aunque la magnitud del aumento desde la semana 68 a la semana 120 fue mayor en el grupo de semaglutida que en el grupo de placebo, el grupo de semaglutida mantuvo una pequeña mejora relativa versus el grupo de placebo en HbA1c en la semana 120. En comparación con el valor inicial, en la semana 120, la HbA1c media observada se redujo en el grupo de semaglutida y fue similar en el grupo de placebo.[22]

## DISCUSIÓN

Si bien existe una gran heterogeneidad en las intervenciones de los ensayos incluidos, siendo la mayoría intervenciones de 68 semanas con dosis de 2,4 mg de semaglutida comparados con placebo, la semaglutida mostró ser efectiva en relación con la pérdida de peso en pacientes con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En todos los casos se hallaron diferencias significativas a favor la semaglutida en cuanto a la pérdida de peso, ya que los resultados revelaron que la pérdida de peso con semaglutida osciló entre -6,4 a -16 %, mientras que con placebo osciló entre -5,7 a +6,9 %.

Los participantes tratados con semaglutida 2,4 mg, en comparación con el placebo, tuvieron mayor probabilidad de perder al menos el 5 % del peso corporal inicial. Se observó que entre 68,8 % a 87,3 % versus 47,6 % a 21 % de los participantes en los grupos de semaglutida y placebo, respectivamente, alcanzaron este criterio de valoración.[11,13,16,19,20,21,23,26] Por otra parte, los participantes tratados con semaglutida 2,4 mg, en comparación con el placebo tuvieron mayor probabilidad de perder al menos el 10 %, 15 % o 20 % del peso corporal inicial, estos umbrales de pérdida de peso los alcanzaron entre 54,9 % al 75,3 %, entre 23,5 a 55,8 % y entre 36,1 a 7,8 % en el grupo de semaglutida versus 12 % a 27 %, 7 a 13,2 % y 3,7 a 1,7 % en el grupo de placebo, respectivamente.[11,13,19,20,23,24,25]

Cabe destacar que la semaglutida exhibió efectos ciertamente positivos sobre la presión arterial, la PCR y los perfiles de lípidos. Por otro lado, la semaglutida administrada en 2,4 mg presentó mayor proporción de efectos adversos que el placebo, especialmente náuseas y

diarrea, pero fueron transitorios y de leves a moderados. En cinco estudios donde se llevó a cabo un tratamiento de 68 semanas que incluyeron un total de 5171 participantes, la semaglutida se asoció con mayores reducciones desde el inicio hasta la semana 68 en la circunferencia de la cintura (–9,4 cm a -14,6 cm) con semaglutida versus (-4,13 a -6,3) con placebo. En dos estudios la presión arterial sistólica reportó una disminución (–5,7 mm Hg (1,1) con semaglutida versus –1,6 (1,2) con placebo; diferencia de –4,2 mm Hg, IC del 95 %: –7,3 a –1,0; P = 0,01). Por otra parte, en comparación con el placebo, la semaglutida produjo mejoras en la presión arterial diastólica, la hemoglobina glucosilada (HbA 1c), la glucosa plasmática en ayunas, la insulina sérica en ayunas, la PCR, el colesterol total, el colesterol LDL y colesterol VLDL.[10,11,19,20,22]

Estudios anteriores han evaluado la eficacia y seguridad de la semaglutida 2,4 mg en pacientes con obesidad con o sin diabetes, que generalmente contienen cambios relacionados con el peso [8,27,28] y en todos los casos la semaglutida resultó ser eficaz para la pérdida de peso. La presente revisión incluyó nueve ECAs y un estudio comparativo prospectivo que han evaluado el efecto de la semaglutida sobre el peso corporal.[9,10,12,18,19,20,23,24,25,26] En otros cuatro estudios, si bien no se exploró directamente el efecto de la pérdida de peso en pacientes con obesidad o con sobrepeso con una o más comorbilidades relacionadas con el peso, lo han demostrado de otras maneras, como el efecto que tuvo reduciendo el apetito y la ingesta de energía, el efecto que tuvo sobre el retraso del vaciado gástrico, el efecto sobre la disminución en la acumulación local de grasa, el efecto sobre la calidad de vida y la disminución en el riesgo de desarrollar diabetes.[15,16,21,24]

Por otra parte, la evidencia sugiere que el sobrepeso o la obesidad y la diabetes tipo 2 reducen considerablemente la calidad de vida relacionada con la salud.[32] En la presente revisión y en concordancia con estudios anteriores,[7] la semaglutida se asoció con mejoras en el funcionamiento físico, lo que puede traducirse en beneficios en la vida diaria. Tres estudios evaluaron el efecto de semaglutida sobre la calidad de vida (n=3165). En todos los casos los resultados de las evaluaciones mostraron que los participantes tenían más probabilidades de tener mejoras clínicamente significativas en el funcionamiento físico en personas tratadas con 2,4 mg de semaglutida.[10,16,22]

El estudio de Kolotin et al, cuyo objetivo fue evaluar el efecto de semaglutida 2,4 y 1,7 mg versus placebo sobre la calidad de vida relacionada con el peso (WRQOL) y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en el ensayo STEP 6 mostró que las puntuaciones de IWQOL-Lite-CT para función física, física psicosocial y total mejoraron desde el inicio en la semana 68 con semaglutida 2,4 y 1,7 mg versus placebo con diferencias desplazadas a la derecha. Por otra parte, una proporción mayor de participantes alcanzaron los umbrales de respuesta para mejoras clínicamente significativas en las puntuaciones de función física, física psicosocial y total con semaglutida 2,4 y 1,7 mg en comparación con placebo ($p < 0,05$).[16]

Las intervenciones en el estilo de vida fueron la base de todos los tratamientos para tratar la obesidad, según la mayoría de las recomendaciones y directrices.[33] En este punto, una limitación que surge es que la evidencia científica identifica que las mejoras autopercibidas sobre la calidad de vida pueden volverse más evidentes a medida que mejoran las capacidades físicas; cuando el ejercicio físico es una parte integrada del tratamiento, como ocurre con la terapia conductual intensiva.[34] En este sentido, este impacto positivo sobre la calidad de vida que se ha evidenciado podría adjudicarse a la intervención sobre el estilo de vida sin ser único reconocimiento del tratamiento farmacológico con semaglutida.

Otra limitación relevante de los estudios es la ausencia de información sobre la evaluación

de la adherencia a una dieta y las modificaciones en los patrones de actividad física, a pesar de que dichas medidas se consideran complementarias al tratamiento para el control del peso. Respecto a estos es importante señalar que en general, las intervenciones recomendaban cumplir con una dieta (déficit de 500 kcal/día en relación con el gasto energético estimado inicial) y recomendaciones de actividad física (≥150 minutos/semana). Si bien la pérdida de peso registrada no puede justificarse únicamente por una mayor adherencia a estas medidas, un mejor cumplimiento favorecerá el proceso de pérdida de peso. Así, la ausencia de datos de adherencia en los diferentes estudios dificulta la completa valoración del impacto en la pérdida de peso ejercida por la administración por vía subcutánea de semaglutida y por el placebo.

Con respecto a los eventos adversos la presente revisión proporciona una evaluación sólida de la tolerabilidad gastrointestinal de semaglutida administrada por vía subcutánea y muestra que la pérdida de peso con 2,4 mg de semaglutida se atribuyó principalmente a efectos no relacionados con los EA GI. Los datos agrupados en la presente revisión muestran informes frecuentes de EA GI tanto en el tratamiento con semaglutida como con placebo, similares en ambos grupos; y en consonancia con ensayos anteriores,[28] han sido las náuseas, la diarrea, los vómitos y el estreñimiento los efectos secundarios más comunes.

La incidencia relativamente alta de EA gastrointestinales en los grupos de placebo no fue inesperada y puede reflejar en parte el conocido aumento subyacente del riesgo de trastornos gastrointestinales asociados con la obesidad.[15] Si bien no se evaluó directamente en la presente revisión los momentos de las incidencias de EA GI informadas en los ensayos individuales, cabe señalar que en el estudio de Wharton et al, donde se evaluaron los eventos adversos gastrointestinales con una dosis semanal de semaglutida 2,4 mg en adultos con sobrepeso u obesidad y su contribución a la pérdida de peso, se pudo demostrar que casi todos los casos de interrupción permanente del tratamiento debido a EA GI ocurrieron durante el período de preinclusión. Por otra parte, en los participantes que recibieron tratamiento continuo con 2,4 mg de semaglutida, la prevalencia de EA GI se presentó durante el período de aumento de dosis y los eventos GI (náuseas, diarrea y estreñimiento) disminuyeron con el tiempo.[11]

Con respecto a las interrupciones del tratamiento debido a los EA, cabe destacar que una de las limitaciones más relevantes está relacionada con el manejo de los participantes que no toleraban la dosis de mantenimiento de semaglutida 2,4 mg. Por ejemplo, en el estudio de Rubino et al, las personas aleatorizadas a recibir semaglutida podían reducir la dosis a 1,7 mg/semanales, mientras que los participantes que no toleraban liraglutida 3,0 mg debían interrumpir el tratamiento y reiniciarlo, a criterio del investigador, titulando de nuevo la dosis.[23] Estas disminuciones de la dosis para semaglutida o interrupciones del tratamiento con liraglutida se ajustan a las recomendaciones descritas en las fichas técnicas de ambos medicamentos. Esto podría haber conllevado que más participantes del grupo liraglutida suspendieran permanentemente el tratamiento en comparación con el grupo semaglutida.

Por otro lado, se debe considerar que la pérdida de peso alcanzable con liraglutida pudo haberse visto afectada ya que los participantes al interrumpir el tratamiento y luego reiniciarlo habrían continuado el tratamiento durante un período de tiempo más corto, obteniendo así menos beneficios e introduciendo un sesgo potencial en las comparaciones de ambos tratamientos. Otra limitación que surge en este estudio es que teniendo en cuenta que la liraglutida tiene una vida media más corta (13 a 15 horas) que la semaglutida (165 horas)[29,30,31] podría causar un retorno más abrupto y, por lo tanto, notable del hambre al suspender el tratamiento con liraglutida frente a semaglutida. Esto podría haber afectado negativamente las percepciones

de eficacia entre el grupo de liraglutida, lo que llevó a algunos a suspender el tratamiento de forma permanente.

En cuanto a la recuperación de peso tras la retirada de semaglutida subcutánea se constató que después de retirar la semaglutida y de la intervención en el estilo de vida (dieta y actividad física), los participantes recuperaban una media de dos tercios de su pérdida de peso anterior en la fase de extensión de 1 año sin tratamiento; la recuperación de peso continuó hasta el final del seguimiento (semana 120). Sin embargo, algunos efectos del tratamiento se mantuvieron y el peso se mantuvo un 5,6 % por debajo del valor inicial en el grupo de semaglutida. Casi la mitad de los participantes en el grupo de semaglutida (48,2 %) aún tenían una pérdida de peso clínicamente significativa del 5 % o más desde el inicio en la semana 120, aunque esta proporción representó una caída sustancial de la alcanzada originalmente al final de las 68 semanas de tratamiento (86,4 %).[22]

En general, aunque se mantuvo un efecto beneficioso neto sobre varias variables cardiometabólicas 1 año después de la retirada de semaglutida, se observaron mayores beneficios durante el período de tratamiento, lo que respalda la necesidad de continuar el tratamiento. Los beneficios restantes un año después de la retirada parecen estar relacionados con la magnitud de la pérdida de peso inicial en la semana 68. Se requieren estudios con seguimiento más prolongado para determinar si estos beneficios restantes finalmente se perderían o se mantendrían.

Por otra parte, si bien la mayoría de las variables cardiometabólicas volvieron a su estado inicial se pudieron observar beneficios residuales en algunos factores de riesgo cardiovascular en la semana 120 en comparación con el valor inicial. Anteriormente, un análisis post hoc del ensayo Look AHEAD exploró los efectos de la recuperación de peso sobre los factores de riesgo cardiometabólico entre personas con sobrepeso/obesidad y diabetes tipo 2 que recibieron una intervención intensiva en el estilo de vida.[35] En el análisis que se llevó a cabo, las grandes pérdidas de peso iniciales seguidas de una recuperación parcial o total a los cuatro años se asociaron con un beneficio sostenido en la HbA1c en el cuarto año en relación con el observado en participantes con una pérdida de peso inicial menor o nula.

Finalmente es importante remarcar que, si bien en la literatura revisada se evidencia una disminución de peso importante con menor riesgo de presentar comorbilidades mediante el tratamiento con semaglutida, la administración de este medicamento puede presentar mayores efectos adversos en comparación con las modificaciones en el estilo de vida (educación alimentaria y actividad física). Teniendo en cuenta que este tipo de fármaco esta únicamente indicado en personas que han realizado anteriormente un tratamiento nutricional acompañado de actividad física es que, es importante desde nuestro rol como nutricionistas hacer una evaluación de aquellas personas que se encuentren en condiciones de incluir el fármaco así como también llevar un seguimiento a largo plazo de los pacientes para evitar recaídas, educando al paciente en cada una de las etapas para conseguir cambios de hábitos que puedan prolongarse a lo largo de la vida en busca de mejorar la calidad de vida del paciente y sin hacer un uso desmedido del fármaco.

## CONCLUSIÓN

Con los datos aportados por la presente revisión y teniendo en cuenta que la semaglutida es un fármaco que ha sido aprobado en el año 2021 para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, no es posible concluir la eficacia y seguridad definitiva de este. Se requieren ideas

más claras respecto al uso de la semaglutida para generar efectos sobre el control de peso y conseguir una mejora en los parámetros cardiometabólicos. En otras palabras, la semaglutida es un medicamento coadyuvante para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad con el cual se reporta reducción del peso; sin embargo, a la fecha no se cuenta con literatura suficiente para dar un concepto a priori, ya que, como con todos los medicamentos, se deben evaluar los efectos adversos que se pueden llegar a producir a corto, mediano y largo plazo, así como también valorar los efectos sobre la recuperación de peso y los parámetros cardiometabólicos.

Cabe destacar que resulta imprescindible establecer un equipo de trabajo multidisciplinario, teniendo en cuenta la importancia del rol del Lic. En Nutrición, ya que la obesidad es una enfermedad que se relaciona con múltiples factores. Resulta importante evaluar los distintos criterios profesionales a la hora de indicar un tratamiento farmacológico, generando una mirada más amplia para abordar la problemática del sobrepeso y la obesidad y contribuir a mejorar la calidad de vida de la población.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 29 Oct 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

2. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf [Internet]. [citado 29 Oct 2023]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf

3. López Alvarado. Psic-Obesidad. Boletín electrónico de obesidad desde una perspectiva cognitivo conductual. 2020;10(37). Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/publicaciones/boletines/psicobesidad/Psic-obesidad-10-37.pdf

4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Tratamiento para el sobrepeso y la obesidad en los adultos - NIDDK [Internet]. [citado 30 Oct 2023]. Disponible en: https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/control-de-peso/informacion-sobre-sobrepeso-obesidad-adultos/tratamiento

5. Cámara de Diputados de la Nación. Trastornos alimentarios. Ley 26.396 [Internet]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26396-144033/texto

6. Alarcón-Sotelo A, Gómez-Romero P, de Regules S, Pardinas-Llergo MJ, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? Med Interna Mex. 2018;34:946-958.

7. Zhang R, Hou QC, Li BH, Deng L, Yang YM, Li TX, et al. Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol. 2023;14:1132004.

8. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, et al. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2022;13:935823.

9. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(14):1414-1425.

10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.

11. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. Diabetes Obes Metab. 2022;24(1):94-105.

12. Ghusn W, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feris F, et al. Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity. JAMA Netw Open. 2022;5(9):e2231982.

13. Escobar C, Castro A, Gómez Cerezo JF, Górriz JL, Obaya Rebollar JC, Villar-Taibo R. Abordaje práctico de la semaglutida en el paciente con diabetes tipo 2. Rev Esp Cardiol. 2022;22:1-9.

14. FDA. La FDA aprueba un nuevo tratamiento farmacológico para el control de peso crónico, el primero desde 2014 [Internet]. 2021 [citado 15 Nov 2023]. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-un-nuevo-tratamiento-farmacologico-para-el-control-de-peso-cronico-el-primero-desde

15. Kolotkin RL, Jeppesen OK, Baker-Knight J, Lee SY, Tokita A, Kadowaki T. Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg on weight- and health-related quality of life in an East Asian population: patient-reported outcomes from the STEP 6 trial. Clin Obes. 2023;13(4):e12589.

16. Wilkinson L, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rinnov AR, Batterham RL, Garvey WT. Effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on 10-year type 2 diabetes risk in adults with overweight or obesity. Obesity (Silver Spring). 2023;31(9):2249-2259.

17. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221108064.

18. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(14):1403-1413.

19. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10278):971-984.

20. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once

a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(3):193-206.

21. Bjorner JB, Larsen S, Lübker C, Holst-Hansen T. The improved health utility of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg compared with placebo in the STEP 1-4 obesity trials. Diabetes Obes Metab. 2023;25(8):2142-2150.

22. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. Diabetes Obes Metab. 2022;24(8):1553-1564.

23. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. JAMA. 2022;327(2):138-150.

24. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. Diabetes Obes Metab. 2021;23(3):754-762.

25. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083-2091.

26. Frías JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(9):563-574.

27. Smith I, Hardy E, Mitchell S, Batson S. Semaglutide 2.4 mg for the management of overweight and obesity: systematic literature review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr Obes. 2022;15:3961-3987.

28. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. Lancet. 2018;392(10148):637-649.

29. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. J Med Chem. 2015;58(18):7370-7380.

30. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 26 Nov 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=215256

31. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 26 Nov 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=20632

32. Higuita-Gutiérrez LF, Vargas-Alzate CA, Cardona-Arias JA. Impacto de la diabetes, el sobrepeso y la obesidad en la calidad de vida relacionada con la salud del adolescente: metanálisis. Rev Chil Nutr. 2015;42(4):383-391.

33. Mehta M, Istfan NW, Apovian CM. Obesity: overview of weight management. Endocr Pract. 2021;27(6):626-635.

34. MacDonald CS, Nielsen SM, Bjørner J, Johansen MY, Christensen R, Vaag A, et al. One-year intensive lifestyle intervention and improvements in health-related quality of life and mental health in persons with type 2 diabetes: a secondary analysis of the U-TURN randomized controlled trial. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9(1):e001840.

35. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, et al. Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) clinical trial. Diabetes Care. 2016;39(8):1345-1355.

**FINANCIACIÓN**

Ninguna.

**CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

**CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

Conceptualización: Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Curación de datos:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Análisis formal:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Investigación:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Metodología:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Administración del proyecto:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Recursos:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Software:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Supervisión:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Validación:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Visualización:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Redacción – borrador original:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.
*Redacción – revisión y edición:* Belén Ancora Florencia, Marcela Ommi Acosta Sero.