

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**MIMÉTICOS GLP-1 NUEVOS USOS Y EFECTOS
ADVERSOS**

**GLP-1 RECEPTOR AGONISTS: NEW USES AND
ADVERSE EVENTS**

Autor/a: Pablo Merino Guijarro

Director/es: María Fuencisla Pilar Cuellar

Santander, mayo de 2024

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE INSULINA Y CONTROL DEL APETITO	3
2.1. SECRECIÓN DE INSULINA	3
2.2. INCRETINAS.....	5
2.2.1. EFECTOS FISIOLÓGICOS	6
2.2.2. EFECTOS EN OBESIDAD.....	7
2.2.3. EFECTOS EN LA DIABETES TIPO II	8
2.3. OTROS PÉPTIDOS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA INGESTA	8
3. MIMÉTICOS GLP-1.....	10
3.1. DESARROLLO	10
3.2. FÁRMACOS DISPONIBLES	10
3.2.1. AGONISTAS GLP-1 DE ACCIÓN CORTA	10
3.2.2. AGONISTAS GLP-1 DE ACCIÓN PROLONGADA.....	12
4. USOS EN DIABETES TIPO II.....	16
4.1. EFECTOS SOBRE LA GLUCEMIA	16
4.2. DIFERENCIAS CON OTROS ANTIDIABÉTICOS.....	17
4.3. TRATAMIENTOS COMBINADOS CON INSULINA	19
4.4. COMBINACIÓN CON AGONISTA DE GIP	21
4.5. INDICACIONES ACTUALES EN LA ENFERMEDAD	23
5. USOS EN OBESIDAD	24
5.1. EFECTOS SOBRE EL PESO.....	24
5.2. INDICACIONES ACTUALES EN LA OBESIDAD	26
5.3. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS.....	28
6. EFECTOS CARDIOVASCULARES.....	30
7. EFECTOS RENALES.....	35
8. EFECTOS ADVERSOS.....	36
9. PERSPECTIVA ACTUAL.....	39
10. AGRADECIMIENTOS	39
11. BIBLIOGRAFÍA	39

RESUMEN

En la búsqueda constante de terapias eficaces para abordar la complejidad de la diabetes tipo 2 y la obesidad, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) se han posicionado como una opción terapéutica altamente prometedora. Estos fármacos imitan la función del GLP-1, una hormona endógena que juega un papel crucial en la regulación de la glucosa en sangre. Su mecanismo de acción se centra en la activación selectiva de los receptores GLP-1, lo que desencadena una serie de respuestas fisiológicas beneficiosas, como el aumento de la secreción de insulina, la inhibición de la liberación de glucagón, la ralentización del vaciamiento gástrico y la promoción de la saciedad. La eficacia de los agonistas del GLP-1 se ha demostrado no solo en el control de la glucemia, sino también en la reducción del peso corporal, lo que los convierte en una herramienta terapéutica valiosa para el manejo integral de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Además, estudios clínicos recientes han revelado beneficios cardiovasculares significativos asociados con el uso de estos agentes, como la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

A medida que avanza la investigación en este campo, se han realizado esfuerzos continuos para desarrollar agonistas del GLP-1 con propiedades mejoradas, como una duración de acción más prolongada, una mayor eficacia en el control glucémico y una mejor tolerabilidad. Estos avances representan una esperanza renovada para mejorar el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad, así como para reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares, que continúan siendo una preocupación importante en todo el mundo.

ABSTRACT

In an attempt to find effective therapies to address the complexity of type 2 diabetes and obesity, agonists of the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor have emerged as a highly promising therapeutic option. These drugs mimic the function of GLP-1, an endogenous hormone that plays a crucial role in regulating blood glucose. Their mechanism of action focuses on selectively activating GLP-1 receptors, triggering a cascade of beneficial physiological responses such as increased insulin secretion, inhibition of glucagon release, slowing of gastric emptying, and promotion of satiety. The efficacy of GLP-1 agonists has been demonstrated not only in glycaemic control but also in reducing body weight, making them a valuable therapeutic tool for the comprehensive management of type 2 diabetes and obesity. Furthermore, recent clinical studies have revealed significant cardiovascular benefits associated with the use of these agents, such as reducing the risk of major adverse cardiovascular events in patients with established cardiovascular disease.

As research in this field advances, ongoing efforts have been made to develop GLP-1 agonists with improved properties such as longer duration of action, greater efficacy in glycaemic control, and improved tolerability. These advancements represent renewed hope for enhancing the treatment of type 2 diabetes and obesity, as well as reducing the impact of cardiovascular diseases, which continue to be a significant concern worldwide.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se define como un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, derivados del déficit absoluto o relativo de insulina, o de la resistencia a su acción. Existen dos tipos: a) Diabetes mellitus tipo I (DM I), causada por una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, y b) diabetes mellitus tipo II (DM II), debida a una resistencia a la insulina y un defecto relativo de su secreción. ^[1]

Con la mejora de la calidad de vida en los países occidentales y el aumento de la supervivencia de la población y los hábitos de vida no saludables, la DM II ha pasado de afectar a un 4,7% de la población mayor de 18 años en 1980, a un 8,5% en 2014. Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan un riesgo elevado de padecer enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, neuropatías, retinopatías, etc. Además, la DM II supone un coste sanitario muy elevado (entre 141,6 millones y 174 mil millones anuales de dólares americanos) así como para los pacientes que la padecen (se estima que un diabético gasta a lo largo de su vida el doble de dinero en salud). ^[2]

Tradicionalmente se pensaba que la DM II era una patología del anciano, sin embargo, en los últimos años está disminuyendo la edad de diagnóstico de la enfermedad. Ello es debido al empeoramiento de los hábitos de vida en los países occidentales (mayor consumo de “comida basura”, sedentarismo, obesidad, etc). Un factor que está íntimamente relacionado con el desarrollo de insulinoresistencia y en última instancia de DM es la obesidad. La obesidad se define como un índice de masa corporal (kg/m^2) superior a 30. Se definen 4 grados de obesidad: a) Obesidad grado I (entre 30 y 34,9 kg/m^2), b) obesidad grado II (entre 35 y 39,9 kg/m^2), c) obesidad grado III o mórbida (si el IMC es igual o superior a 40 kg/m^2), y d) obesidad grado IV o extrema (si el IMC es igual o superior a 50 kg/m^2). ^[2]

Por los mismos motivos comentados para la DM, la prevalencia mundial de obesidad está en aumento hasta el punto de ser considerada una epidemia. Según la OMS, para el año 2030 el 14% de los hombres y el 20% de las mujeres en el mundo padecerán de obesidad (más de 1000 millones de personas). Su prevalencia es mayor en países occidentales, aunque también está aumentando en aquellos en vías de desarrollo. La obesidad se considera un factor de riesgo cardiovascular y predispone para multitud de enfermedades como la diabetes, artrosis, síndrome de ovario poliquístico, etc. ^[3]

Desde el punto de vista terapéutico, las alternativas para la DM han sido tradicionalmente la insulina (para la DM I y en estadios finales de la DM II), secretagogos de insulina como las sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida o glimepirida) y sensibilizadores a la acción de la insulina como la metformina. En la DM II, la metformina es el fármaco de primera línea, sin embargo, puede producir numerosas reacciones adversas tales como anorexia, diarrea, náuseas, déficit de vitamina B12 o acidosis láctica (potencialmente mortal). Recientemente, nuevos fármacos han sido incluidos en el arsenal terapéutico de la DM II. Principalmente los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) y los fármacos con efecto incretina. Dentro de este último grupo se encuentran los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (sitagliptina,

vildagliptina, linagliptina) y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (semaglutida, liraglutida, exenatida, etc).^{[1][4]}

Con respecto a la obesidad, las opciones terapéuticas son muy limitadas (*ver sección 5.2*) siendo las principales las higiénico dietéticas y conductuales, relegando a opción de última línea la cirugía bariátrica. Como tratamiento farmacológico, fue aprobado en junio de 2006 en la Unión Europea el rimonabant, un antagonista selectivo del receptor cannabinoide CB1, que actuaba reduciendo el apetito. No obstante, fue retirado del mercado por efectos adversos tales como alteraciones psiquiátricas, trastornos depresivos e ideación suicida. Además, en 2008 se aprobó en España el uso del orlistat (inhibidor de la lipasa). Sin embargo, descubrimientos recientes apuntan a que los fármacos agonistas del GLP-1, previamente utilizados en DM, pueden resultar efectivos para el tratamiento farmacológico de la obesidad.^[4]

En el presente trabajo se pretende revisar y exponer las características y usos clínicos de los fármacos agonistas del GLP-1. Para ello, se explicará previamente la fisiología de las incretinas y más concretamente del GLP-1, lo que permite comprender de mejor manera sus efectos farmacológicos. Además, se pretende recoger los hallazgos más recientes acerca de dichos fármacos, concretamente para el tratamiento de la obesidad, que los han llevado a ser designados como “breakthrough of the year” por la revista *Science* en el año 2023.^[5]

Mi elección de este tema se fundamenta en el creciente uso de estos fármacos en la clínica médica habitual para el tratamiento de la diabetes y, sobre todo, en sus beneficios cardiovasculares y la posibilidad de usarlos como alternativa para tratar la obesidad. Es por todo ello que considero que conocer bien sus características y funcionamiento serán de mucha utilidad en mi práctica clínica futura.

2. MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE INSULINA Y CONTROL DEL APETITO

2.1. SECRECIÓN DE INSULINA

La secreción de insulina por las células β -pancreáticas de los islotes de Langerhans está regulada por señales endocrinas, metabólicas y paracrinas. El mecanismo responsable mayoritariamente de la secreción es el mediado por la glucemia (“vía activadora o iniciadora”) (Fig. 1). La célula β -pancreática posee receptores GLUT-2, expresados permanentemente en su membrana plasmática, que tienen baja afinidad por la glucosa, de modo que ésta entra en la célula a favor de gradiente de concentraciones cuando aumenta la glucemia. El enzima encargado de regular este proceso es la glucoquinasa (GK) intracelular que metaboliza la glucosa a glucosa 6-fosfato. Ésta última es utilizada como sustrato para la glicólisis y posteriormente para el ciclo de los ácidos

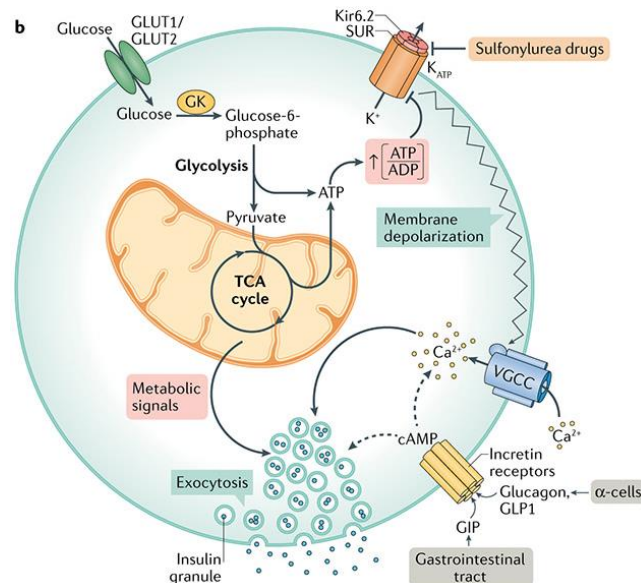


Fig. 1: Célula β pancreática y vía iniciadora de liberación de insulina a través de los canales de K^+ ATP-dependientes [obtenida de (6)].

tricarboxílicos con el consiguiente aumento del ATP intracelular. El aumento del cociente ATP/ADP inactiva canales de potasio ATP-dependientes. El acúmulo de iones potasio en el citoplasma provoca una despolarización de la membrana plasmática y consecuentemente una apertura de canales de calcio voltaje dependientes. La entrada de calcio al citoplasma desencadena la exocitosis de los gránulos de insulina al torrente sanguíneo. De este modo, ante una hiperglucemia aumentará de manera paralela la secreción de insulina.

Además de la vía iniciadora, existen “vías modificadoras” de regulación de esta secreción no dependientes de los canales de potasio ATP-dependientes. Estas vías incrementan la secreción de insulina de manera glucosa-dependiente, es decir, no son capaces de actuar eficientemente en presencia de glucemias bajas. Podemos clasificar las vías modificadoras en metabólicas, paracrinas y endocrinas:

- **Metabólicas:**
 1. **NADPH citosólico:** el aumento de los intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos da lugar a que muchos de ellos entren en ciclos accesorios tales como el ciclo del piruvato-malato, el ciclo piruvato-citrato o el piruvato-isocitrato. Todos ellos tienen como denominador común la reducción del NADP a NADPH, aumentando así sus niveles citosólicos. Este NADPH es utilizado por la glutatión reductasa para la producción de glutatión en su forma reducida que actúa como cofactor en la activación de la vía SENP-1 (sentrin/SUMO-specific protease 1) que facilita la exocitosis de los gránulos de insulina.
 2. **Nucleótidos:** el aumento de glucosa 6-fosfato en la célula β facilita la acción de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y la activación de la vía de las pentosas fosfato que resulta en la producción de nucleótidos como el adenilosuccinato, capaz de estimular la exocitosis de insulina vía SENP-1. Además, el paso de succinil coA a succinato puede ser aprovechado para la síntesis de GTP a partir de GDP que pasará a continuación al ciclo del fosfoenolpiruvato con la consiguiente producción de ATP y el aumento en la liberación de insulina a través del mecanismo mediado por los canales de potasio ATP-dependientes.
 3. **Ácidos grasos libres:** con el aumento de intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos también se produce un aumento de malonil coenzima A intracelular que se traduce en un aumento de la producción de ácidos grasos libres (AGL) que, junto a los depósitos intracelulares, inician el ciclo de los AGL-glicerolípidos. Esto resulta en un aumento del 1-monoacilglicerol intracelular que se une a la proteína Munc13-1 activándola y estimulando por tanto la exocitosis de los gránulos de insulina. Además, durante el período postprandial también aumentan los AGL en plasma que se unen a receptores transmembrana acoplados a proteínas G, capaces de estimular también la secreción de insulina.
- **Paracrinas:**
 2. **Células α :** capaces de sintetizar glucagón (GCG) que, en condiciones normales antagoniza la acción de la insulina. Sin embargo, también es capaz de estimular receptores en la superficie de las células β y estimular la síntesis y liberación de insulina a través del incremento del AMPc. Esta acción sólo está presente en situaciones de hiperglucemia (vía glucosa-dependiente).

Además, las células α también son capaces de secretar pequeñas cantidades de GLP-1 que actúa de manera paracrina a través de la vía del AMPc con los mismos efectos que el glucagón.

3. **Células δ :** capaces de sintetizar somatostatina (SS) que es un potente inhibidor de la secreción de insulina. La secreción de SS es estimulada por una sustancia denominada urocortina 3, sintetizada por la propia célula β , de modo que establece una retroalimentación negativa.

- Endocrinas: ejercidas por unas hormonas denominadas **incretinas**.

Además, la actividad parasimpática estimula la liberación de insulina mientras que la simpática la inhibe. [6][7]

2.2. INCRETINAS

Son hormonas secretadas en el intestino por células enteroendocrinas, que se liberan en respuesta a la ingesta y que se encargan de regular la respuesta insulínica a la hiperglucemia postprandial. Reciben ese nombre dado que son responsables del denominado **efecto incretina** (Fig. 2). Este efecto consiste en que al administrar glucosa por vía oral se consigue una liberación de insulina mucho mayor que cuando se administra la misma dosis por vía endovenosa. Esto se debe a que la administración intravenosa no activa la liberación de incretinas en el tubo digestivo y la respuesta insulínica en respuesta a la hiperglucemia es menor (1/3 de la cantidad máxima alcanzada por vía oral). Al igual que otras vías modificadoras de la liberación de insulina, los efectos de las incretinas son glucosa-dependientes, es decir, comienzan a ser apreciables a partir de glucemias de 66 mg/dL o superiores.

Existen dos incretinas:

- **Péptido inhibidor gástrico o polipéptido insulinotrópico glucosa-dependiente (GIP):** este péptido es producido por las células K en el duodeno y yeyuno superior. Sus concentraciones en plasma tanto basales como postprandiales son considerablemente superiores a las de GLP-1. Por este motivo, es el principal responsable del efecto incretina en condiciones fisiológicas.
- **Péptido similar al glucagón 1 (GLP-1):** sintetizado a partir del gen del proglucagón, cuyo producto proteico puede ser procesado postraduccionalmente en la molécula de glucagón y en dos péptidos similares al glucagón (GLP-1 y GLP-2). GLP-1 es secretado por las células L intestinales mayoritariamente en respuesta a la ingesta. También se sintetiza en menor medida por las células α pancreáticas con fines paracrinos ya comentados. Las células L se encuentran a lo largo de todo el intestino en un gradiente ascendente (mínima cantidad en duodeno y máxima en ileon terminal y colon). Se cree que el GLP-2 estimula la motilidad intestinal; sin embargo, sus efectos en el control de la ingesta no están claros.

Las incretinas se secretan en respuesta a la ingesta con una latencia de unos pocos minutos y alcanzan su pico plasmático alrededor de 1 hora después. Sin embargo, tienen una vida media corta ya que son rápidamente degradadas por la enzima DPP-4. Los

nutrientes que estimulan su secreción son fundamentalmente glucosa, otros carbohidratos (sacarosa o almidón), triglicéridos, y en menor medida aminoácidos y algunas proteínas. [8][13]

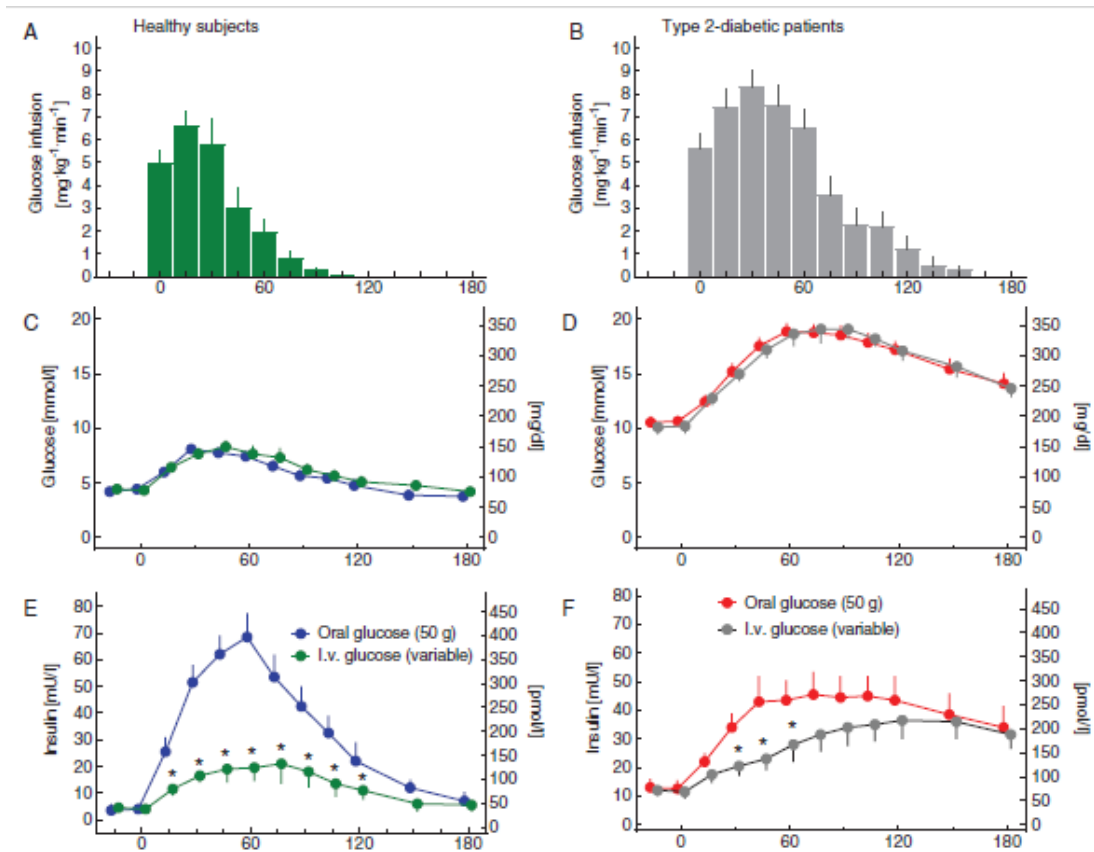


Fig. 2: En un sujeto sano (gráficas A, C y E) los niveles de glucosa aumentan de manera independiente a la vía de administración (C) tras una infusión de glucosa por vía oral (líneas azules) o intravenosa (línea verde). Puede observarse como los niveles de insulina alcanzan valores mayores con la administración oral que intravenosa (E) debido al efecto incretina. En sujetos con DMII (gráficas B, D y F) el efecto incretina es menos evidente (F), aunque los niveles de glucosa siguen siendo similares por vía oral o intravenosa (D) [obtenida de (8)].

2.2.1. EFECTOS FISIOLÓGICOS

Las incretinas tienen receptores en distintos tejidos que explican sus acciones fisiológicas, siendo la actividad insulínica la más relevante de ellas. También existen algunas características diferenciales entre ellas. A continuación, se detallan sus principales acciones: [8][13]

- **Insulínica:** tanto GIP como GLP-1 activan receptores acoplados a proteínas G en las células β pancreáticas. Su mecanismo de acción depende del aumento del AMPc y posterior activación de la proteína quinasa A que estimula la producción y exocitosis de los gránulos de insulina. Los efectos de ambas son aditivos. Esta vía es modificadora, es decir, glucosa-dependiente. Debe haber una glucemia superior a un valor umbral (establecido en 66 mg/dL) para que pueda

observarse este efecto. Además, la estimulación de la secreción de insulina es mayor cuanto mayor sea la hiperglucemia.

- **Citoprotectora:** GLP-1 actúa sobre las células β pancreáticas estimulando la proliferación, la diferenciación a partir de precursores e inhibiendo la apoptosis.
- **Glucagonostática:** GLP-1 tiene la capacidad de reducir la secreción de glucagón, especialmente durante la hiperglucemia. Sin embargo, GIP y GLP-2 estimulan la secreción de glucagón.
- **Reducción del apetito y la ingesta:** tanto GLP-1 como GIP tienen receptores en áreas del SNC implicadas en la regulación de la ingesta (núcleo arcuato del hipotálamo, núcleo del tracto solitario, etc). Además, se ha demostrado que la estimulación continuada por GLP-1 reduce la ingesta y el peso corporal de manera significativa (*ver más adelante*).
- **Aumento de los depósitos grasos:** curiosamente, GIP estimula la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo, así como la diferenciación de preadipocitos. De este modo, con esta actividad favorece el aumento del peso.
- **Retraso del vaciado gástrico:** GLP-1 es capaz de ralentizar el vaciado gástrico, de modo que el quimo accede de manera más progresiva al duodeno y provoca picos de hiperglucemia postprandiales más moderados. También es capaz de ralentizar el tránsito intestinal.
- **Metabolismo óseo:** tanto GIP como GLP-1 reducen la resorción ósea (a través de la inhibición de los osteoclastos) y estimulan la formación ósea (actividad osteoblástica).
- **Efectos cardiovasculares:** GLP-1 tiene múltiples efectos cardiovasculares tales como: mejorar la perfusión cardíaca, aumentar la tolerancia a la isquemia, vasodilatación, reducción del riesgo de aterosclerosis y estabilización de placas. Sin embargo, estos efectos solo han sido objetivados con dosis farmacológicas de agonistas de GLP-1 y no está claro si están presentes a dosis fisiológicas.
- **Efectos renales:** aumento moderado de la natriuresis. A dosis farmacológicas con agonistas GLP-1 también se consigue una disminución de la albuminuria y un filtrado glomerular preservado.

2.2.2. EFECTOS EN LA OBESIDAD

La obesidad supone un estado de insulinoresistencia mantenido. En este contexto se ha comprobado que el efecto incretina está disminuido; probablemente debido a un intento de compensar la desregulación de la secreción de insulina, que alcanza niveles suprafisiológicos.

GIP estimula la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo estimulando la captación de ácidos grasos libres en los adipocitos y aumentando los depósitos grasos. En sujetos obesos se teoriza que existe una hipersecreción de GIP. De hecho, en ratones knock-out para GIP se ha observado una disminución en la tendencia a la obesidad con dietas ricas en grasas.

GLP-1 se encuentra disminuido en sujetos obesos, especialmente en aquellos con esteatosis hepática. La influencia de GLP-1 en la obesidad se ve reflejada a través de los resultados en los sujetos sometidos a cirugía bariátrica. Los tipos de cirugía bariátrica más utilizados hoy en día son el **bypass gástrico en "Y" de Roux**, la **gastrectomía tubular** y el **cruce duodenal**. En cuanto al bypass gástrico, consiste en una gastrectomía del

segmento distal del estómago y una anastomosis entre el segmento proximal y el yeyuno, manteniendo el duodeno y la porción más proximal del yeyuno restante como asa ciega de drenaje de los conductos colédoco y pancreático. Al llegar antes el alimento al yeyuno y porciones distales del intestino, donde hay mayor concentración de células L, aumenta consecuentemente la secreción de GLP-1 y de otros péptidos como el YY, provocando una disminución del apetito y consecuentemente de la ingesta. Este aumento en los niveles de GLP-1 en estos sujetos parece ser uno de los factores que explican la pérdida de peso obtenida con estos procedimientos. [8]

2.2.3. EFECTOS EN LA DIABETES TIPO II

A través de estudios realizados en pacientes con diabetes tipo II se ha llegado a la conclusión de que los niveles de GIP y GLP-1 en sujetos diabéticos no difieren significativamente de aquellos en sanos. No obstante, la actividad insulínica de las incretinas sí que está claramente disminuida (Fig. 2).

El efecto incretina está alterado en la diabetes tipo II. Se cree que esta disminución se debe fundamentalmente a una pérdida progresiva de la respuesta al GIP (GLP-1 parece tener menor influencia) que podría deberse tanto a la disminución de la masa de células β pancreáticas como a una pérdida de receptores de GIP en las mismas. Esto parece ser una consecuencia del establecimiento de la enfermedad y no un factor precipitante, ya que los mencionados hallazgos no se han podido comprobar en sujetos prediabéticos. Sin embargo, la pérdida del efecto incretina empeora la respuesta insulínica, lo que conduce a la pérdida de más células β , que a su vez empeoran aún más la respuesta a GIP, creando así un círculo vicioso que acelera la progresión de la enfermedad y podría ensombrececer su pronóstico.

Se ha comprobado en modelos experimentales que la administración de GIP a dosis farmacológicas no mejora el perfil insulínico en estos pacientes. Sin embargo, GLP-1 a dosis farmacológicas sí lo mejora, tanto por su acción insulínica como glucagonostática. La administración conjunta de GIP y GLP-1 en sujetos diabéticos no mejora los resultados obtenidos con GLP-1 únicamente ya que GIP elimina la actividad glucagonostática de GLP-1 y no mejora sustancialmente la insulínica. [8]

2.3. OTROS PÉPTIDOS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA INGESTA

El control del apetito y la ingesta depende de un eje intestino-cerebro que funciona gracias a distintos mediadores que se liberan en distintos puntos del tubo digestivo y tejido adiposo, y actúan a nivel de núcleos hipotalámicos (núcleo arcuato), troncoencefálicos (núcleo del tracto solitario) y otras áreas (estriado, ínsula o corteza orbitofrontal).

Además de las ya mencionadas incretinas, existen otros mediadores, como: [13]

- **Amilina:** sintetizada por las propias células β pancreáticas en respuesta a la ingesta de alimento. Posee receptores en distintas áreas del sistema nervioso central que median sus efectos. Sus acciones principales son glucagonostática,

retraso del vaciamiento gástrico y disminución del apetito y de la ingesta. Esta última acción la lleva a cabo a través de 3 mecanismos: ^[9]

1. Sobre neuronas reguladoras del apetito y energía localizadas en el hipotálamo.
 2. Sobre neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral actuando sobre circuitos de recompensa y motivación.
 3. Sobre neuronas quimiorreceptoras del área postrema y el núcleo del tracto solitario.
- **Colecistoquinina:** sintetizada por células I intestinales (enteroendocrinas) durante la ingesta de alimento o inmediatamente antes. Actúa a través de dos tipos de receptores: ^[4]^[11]
 1. CCK-1: encargados de estimular la secreción de bilis, la contracción de la vesícula biliar, la relajación del esfínter de Oddi, la estimulación de la secreción pancreática exocrina y el retrasado del vaciamiento gástrico. Además, son capaces de inducir la sensación de saciedad tras las comidas a través de aferencias vagales.
 2. CCK-2: localizados en el cerebro (hipotálamo y núcleo del tracto solitario) se encargan fundamentalmente de la disminución del apetito. También hay una pequeña cantidad localizada en el páncreas que se cree que es responsable de una pequeña proporción del efecto incretina.
 - **Ghrelin:** liberada por las células P/D1 del estómago (enteroendocrinas). Tiene receptores en distintos núcleos hipotalámicos (núcleo arcuato, dorsomedial, ventromedial y paraventricular) con la función principal de aumentar la cantidad y el número de ingestas. Durante el período postprandial la liberación de ghrelin se encuentra inhibida y se activa durante el ayuno o situaciones de balance energético negativo. ^[4]^[12]
 - **Leptina:** liberada en el tejido adiposo actúa sobre núcleos hipotalámicos (núcleo arcuato, dorsomedial, ventromedial y área hipotalámica lateral) reduciendo el apetito y estimulando el consumo de energía. Sus niveles plasmáticos son directamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo corporal, de modo que informa al sistema nervioso central del estado de las reservas energéticas del organismo y evita el exceso de acumulación de grasa. En sujetos obesos existe una resistencia a la leptina del mismo modo que ocurre con la insulina. ^[4]^[12]
 - **Glucagón:** secretado por las células α pancreáticas. Tal como se mencionó anteriormente, el glucagón es capaz de estimular la secreción de insulina en situaciones de hiperglucemia y de manera glucosa dependiente gracias a receptores sobre las células β (acción paracrina). Además de eso, también posee receptores en el sistema nervioso central que fomentan la sensación de saciedad en el mismo contexto. ^[13]
 - **Oxintomodulina:** secretada por las células L. Se une a los receptores de GLP-1 y de glucagón. Sus acciones principales son la disminución del apetito e ingesta y el retrasado del vaciamiento gástrico. ^[13]
 - **Polipéptido pancreático:** Secretado por las células F pancreáticas. Se une a receptores Y_4 y actúa produciendo saciedad y retrasando el vaciamiento gástrico. ^[13]
 - **Péptido YY:** sintetizado por las células L intestinales en respuesta a la ingesta. Se libera en forma de $1-36$ PYY y es posteriormente degradado a $3-36$ PYY por la DPP-4, que es la forma predominante. Ambos fragmentos son capaces de unirse a los

receptores del neuropéptido Y (Y_1 - Y_5). Sin embargo, tienen mayor afinidad para los receptores Y_2 que son responsables de la mayoría de sus efectos. Dichos efectos son fundamentalmente la disminución del apetito e ingesta, el retrasado del vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción gástrica ácida. ^[10]

3. MIMÉTICOS GLP-1

3.1. DESARROLLO

El GLP-1 endógeno es rápidamente degradado por la DPP-4 en sus metabolitos inactivos GLP-1 [9-36 amida] y GLP-1 [9-37] por lo que tiene una vida media aproximada de 2 minutos. La activación farmacológica de los receptores de GLP-1 demostró en múltiples estudios un incremento de las respuestas insulínótropas a la ingesta, una disminución glucemia-dependiente de los niveles de glucagón, una deceleración del vaciado gástrico y una disminución significativa de la ingesta y el aporte calórico y por lo tanto del peso. Por todo ello, se trató de replicar los mencionados efectos prolongando la semivida de eliminación del GLP-1. Surgen así dos grupos de fármacos con efecto incretina:

- Antagonistas de la DPP-4: que al inhibir la actividad de la enzima proteolítica retrasan la degradación del GLP-1 endógeno. Sus efectos en la glucemia son más moderados. Algunos ejemplos son sitagliptina, vildagliptina o linagliptina.
- Agonistas del receptor del GLP-1 o miméticos GLP-1: moléculas capaces de activar los receptores del GLP-1, que presentan una mayor resistencia a la degradación por la DPP-4.

Este último grupo encuentra su origen en el descubrimiento de la exendina-4, un péptido obtenido de las toxinas contenidas en la saliva del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*) (Fig. 3), un lagarto venenoso que habita en Norteamérica. El análogo sintético de la exendina-4 recibe el nombre de exenatida, que fue el primer agonista de GLP-1 en ser descubierto. Fue aprobado en Europa en 2006. ^[24]



Fig. 3. *Heloderma suspectum*

3.2. FÁRMACOS DISPONIBLES

Según sus características farmacocinéticas y sus semividas de eliminación, los fármacos agonistas del GLP-1 pueden ser divididos en aquellos de actuación corta o prolongada. ^[24]

3.2.1. AGONISTAS GLP-1 DE ACCIÓN CORTA

Los fármacos incluidos en este grupo se caracterizan por tener una rápida absorción alcanzando su concentración máxima o Tmax en 2-4 horas. Esto conlleva que sus niveles en plasma sean inestables, con picos de concentración tras las administraciones y valles con concentraciones cercanas a 0 en los períodos inter-dosis. Ello condiciona que los intervalos de administración de estos fármacos deban ser cortos. ^[24]

Los fármacos incluidos en este grupo son:

- a) **Exenatida de liberación inmediata** o exenatida b.i.d (Byetta®) ^[14]: la molécula de exenatida es un producto sintético derivado de la exendina-4. Fue aprobada en Europa en 2006 para población mayor de 18 años (aún no se dispone de datos para pacientes en edad pediátrica). Dada su corta semivida de eliminación

(apenas 3-4 horas) debe ser administrada dos veces al día. La administración es subcutánea. Existen plumas cargadas de 5 y de 10 µg. En aquellos miméticos de GLP-1 con un valor de Tmax inferior a 24 horas (ver Fig. 4), los niveles son más inestables hasta que se alcanza el equilibrio estacionario. Por este motivo, la mayoría de los pacientes refieren efectos adversos gastrointestinales como náuseas y vómitos tras las primeras administraciones. En estos casos es preferible realizar una escalada progresiva de la dosis a lo largo de las primeras semanas de tratamiento hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, de modo que se minimizan estos efectos. Estas pautas están fijadas para cada fármaco. En el caso de la exenatida, la pauta inicial de tratamiento es con la dosis de 5 µg durante las primeras 4 semanas y después podrá aumentarse hasta 10 µg.

La eliminación es fundamentalmente renal por lo que en pacientes con filtrado glomerular (FG) por debajo de 50 ml/min debe procederse con precaución. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal crónica grave (FG inferior a 30 ml/min).

Su administración está contraindicada durante el embarazo (por falta de datos) y tras reacciones de hipersensibilidad a la exenatida o alguno de los excipientes. La exenatida de liberación inmediata interacciona con los anticoagulantes anti-vitamina K (acenocumarol y warfarina) detectándose así un aumento del INR tras su administración conjunta. Además, al retrasar el vaciamiento gástrico, reduce la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral por lo que se recomienda distanciar su administración de la de exenatida.

- b) Lisixenatida (Lyxumia®)^[15]:** también derivada de la exendina-4. Se diferencia de la exenatida en la presencia de una cola de polilisina, que le confiere una unión a proteínas plasmáticas del 55%, lo que actúa como un reservorio de dosis que se va liberando más lentamente. Ello permite que los niveles plasmáticos de fármaco dentro del intervalo terapéutico se mantengan durante más tiempo. Por este motivo, su administración es diaria (en lugar de dos veces al día) por vía subcutánea. Fue aprobada en Europa en 2013.

Al igual que la exenatida su absorción y distribución son rápidas, con una Tmax de entre 1 y 3,5 horas, por lo que requieren escalada de dosis. Existen plumas de 10 y de 20 µg. El tratamiento debe iniciarse con la dosis de 10 µg, pudiendo incrementarla a 20 µg tras los primeros 14 días (dosis de mantenimiento).

Su eliminación también es renal por lo que deberán seguirse las mismas precauciones que para la exenatida.

Su administración está contraindicada en insuficiencia renal grave, hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes, o durante el embarazo (falta de evidencia).

La lisixenatida no tiene interacciones farmacológicas de relevancia clínica a excepción de sus efectos sobre el vaciamiento gástrico (se adoptan las mismas precauciones que con la exenatida).

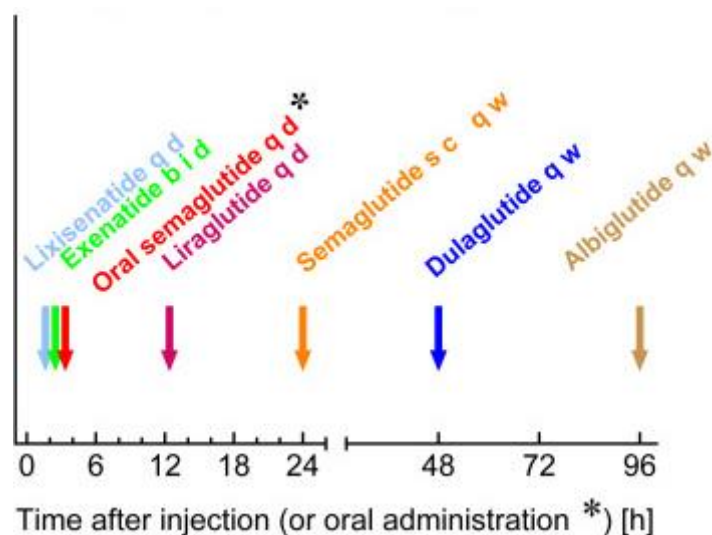


Fig. 4. Pueden observarse las distintas T_{max} de los agonistas GLP-1. Nótese que los de acción corta tienen las T_{max} más cortas ya que su inicio de acción es el más rápido. La exenatida de liberación retardada tiene una absorción tan lenta que no permite establecer una concentración máxima. B.i.d: administración de dosis diarias; q.d: una administración diaria; q.w: una administración semanal. Obtenido de [24].

3.2.2. AGONISTAS GLP-1 DE ACCIÓN PROLONGADA

Este grupo de fármacos poseen propiedades farmacocinéticas distintas, de modo que sus T_{max} son más prolongados (Fig. 4), así como sus semividas de eliminación. Ello permite distanciar sus intervalos de administración. Además, sus niveles plasmáticos una vez alcanzado el equilibrio estacionario son más estables, con mínimas fluctuaciones tras las administraciones, confiriéndoles así una mayor eficacia global.

Los fármacos incluidos en este grupo son:

- a) **Exenatida de liberación retardada** (Bydureon®)^[16]: el principio activo es la propia molécula de exenatida ya mencionada previamente. Las moléculas de exenatida se presentan encapsuladas en microesferas de poli (D, L-lactida-co-glicólido), de modo que su liberación al plasma es mucho más lenta que tras su administración directa. No tiene una T_{max} determinada ya que su liberación tan paulatina no permite la identificación de un pico de concentración plasmático. Sin embargo, al ser el mismo principio activo, su semivida de eliminación es exactamente la misma. Se administra por vía subcutánea una vez por semana. Fue aprobada en Europa en 2012.

Al no tener una T_{max} definida, la tolerancia al fármaco es muy buena desde el inicio y no requiere escalada de dosis. Se comenzará utilizando dosis plenas (2 mg).

Las precauciones, contraindicaciones e interacciones se comparten con la formulación de liberación inmediata. No debe utilizarse en el embarazo ni en la lactancia debido a la falta de evidencia. A diferencia de la formulación de liberación inmediata puede utilizarse en niños mayores de 10 años.

- b) **Liraglutida** (Victoza®)^[17]: se trata de un análogo del GLP-1 humano obtenido a través de técnicas de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* al que se le añade una cadena de ácido graso que le permite a la molécula unirse a la albúmina (>98% de unión a proteínas plasmáticas). De este modo, solo un 1-2% de la liraglutida total en plasma circula libre. Esto se traduce en una T_{max} de alrededor de 11 horas (tarda más tiempo en alcanzarse el pico máximo de concentración) y la presencia de un reservorio que irá liberando

paulatinamente el fármaco asegurando así unos niveles estables y duraderos en plasma. La semivida de eliminación de la liraglutida es de 12-14 horas. De este modo, su administración se lleva a cabo cada 24 horas por vía subcutánea. Fue aprobada en Europa en 2009.

Su indicación inicialmente era el tratamiento de pacientes mayores de 10 años con DMII mal controlada con los fármacos habituales. La dosificación se realiza comenzando con una dosis diaria de 0,6 mg de liraglutida inyectable. Tras la primera semana se dobla la dosis (1,2 mg) e incluso es posible incrementarla hasta 1,8 mg a partir de la tercera semana de tratamiento.

Posteriormente la liraglutida ha sido aprobada para el tratamiento de la obesidad (Saxenda®)^[18]. Las indicaciones actuales son: pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) o con un $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ con alguna comorbilidad asociada (DMII, prediabetes, síndrome de apnea obstructiva del sueño, dislipemia, hipertensión, etc). En este caso la dosificación es diferente, se comienza con una dosis diaria de 0,6 mg durante la primera semana, y se va aumentando en 0,6 mg cada semana durante las 4 siguientes hasta alcanzar una dosis final de mantenimiento de 3 mg a partir de la quinta semana.

La liraglutida es metabolizada endógenamente sin un órgano específico como principal vía de eliminación. Sus metabolitos inactivos son eliminados a través de orina y heces. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal crónica leve o moderada. Sin embargo, no se recomienda su administración en pacientes con $FG < 15 \text{ ml/min}$. Del mismo modo, no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pero no deberá pautarse en aquellas de mayor gravedad (puntuación Child-Pugh > 9).

La liraglutida no presenta interacciones farmacológicas relevantes. Su efecto en la absorción de otros medicamentos a través del enlentecimiento del vaciado gástrico es mínimo, así como sus interacciones a través del citocromo P450. Su uso está contraindicado en embarazo por falta de evidencia y en reacciones de hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

- c) **Dulaglutida** (Trulicity®)^[19]: la molécula de dulaglutida es análoga del GLP-1 humano, obtenida por técnicas de ADN recombinante a partir de células ováricas de hámster chino. La adición de una gran proteína (fracción constante de inmunoglobulina) a la molécula modificada de GLP-1 condiciona una absorción más lenta, una eliminación más lenta y unos niveles plasmáticos más estables. Ello se traduce en una T_{max} de unas 48 horas y una semivida de eliminación de 4,7-5,5 días. Por este motivo, el establecimiento de la concentración de mantenimiento plasmática es paulatino a lo largo de las 48 horas y muy bien tolerado, por lo que no necesita escalada de dosis y puede comenzarse el tratamiento a dosis plenas. Además, todo ello determina que la administración sea una vez por semana, por vía subcutánea. Fue aprobada en Europa en 2014.

Existen dosificaciones de 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg y de 4,5 mg. La dosis recomendada en adultos es la de 0,75 mg. La dulaglutida es degradada en aminoácidos a través del metabolismo proteico normal. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal crónica, aunque no existe evidencia en insuficiencia renal en fase terminal ($FG < 15 \text{ ml/min}$).

No presenta interacciones farmacológicas relevantes, aunque a dosis superiores a 1,5 mg podría alterar la absorción de fármacos administrados por vía oral a través del enlentecimiento del vaciado gástrico.

- d) **Albiglutida** (Eperzan®)^[20]: de manera similar a la dulaglutida, en el caso de albiglutida se añade una molécula de albúmina al GLP-1 humano modificado. Esto alarga su Tmax hasta incluso 96 horas y su semivida de eliminación hasta 5,7-6,8 días. Al igual que la dulaglutida se administra por vía subcutánea una vez a la semana y tampoco requiere ajuste de dosis por los mismos motivos. La dosis recomendada es de 30 mg.

El perfil de seguridad también es equivalente al de dulaglutida.

- e) **Semaglutida** (Ozempic®)^[21]: se trata de un análogo del GLP-1 humano obtenido a través de técnicas de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* al que se le añade una cadena de ácido graso. Su estructura es muy similar a la de liraglutida pero posee una vida media considerablemente más larga (5,7-6,7 días), probablemente por una mayor capacidad de unión a la albúmina (>99%), lo que propicia una disminución del aclaramiento renal y protección frente a la degradación metabólica. Su administración es semanal por vía subcutánea con una absorción relativamente rápida, de modo que su Tmax es inferior a 24 horas. Por este motivo, requiere una escalada progresiva de la dosis.

La pauta se inicia a una dosis de 0,25 mg/semana que tras 4 semanas se aumentará a 0,5 mg y finalmente a 1 mg tras otras 4 semanas.

Semaglutida es metabolizada a través de las vías correspondientes (proteólisis y beta oxidación para la cadena de ácido graso) cobrando un papel importante la enzima endopeptidasa neutra. La eliminación es predominantemente renal. Aun así, la cantidad de semaglutida excretada en su forma nativa es mínima y, dado que sus metabolitos son inactivos, no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para FG<15 ml/min por lo que es preferible evitarla.

Su administración está contraindicada tras reacciones de hipersensibilidad a alguno de sus componentes o en pacientes embarazadas.

Debe administrarse con precaución en concomitancia con fármacos de absorción oral rápida ya que, al enlentecer el vaciado gástrico, podría disminuir su absorción, siendo preferible distanciar las dosis de dichos fármacos de la semaglutida lo máximo posible.

- f) **Semaglutida oral** (Rybelsus®)^[22]: se trata de la molécula de semaglutida coformulada con salcaprozato sódico (SNAC), que facilita la absorción a través del epitelio gástrico e impide su degradación. Es el único agonista GLP-1 que puede administrarse por vía oral. Su absorción tiene lugar principalmente en el estómago y es muy variable; dependiente de factores como la presencia de alimento, la cantidad de agua que acompaña a la toma, etc. Es máxima si se distancia de las ingestas, se toma con poca cantidad de agua y si su administración se sigue de un período de ayuno. Además, su biodisponibilidad es baja (alrededor del 1%). Su Tmax es de aproximadamente 1 hora, por lo que para mejorar la tolerancia de los pacientes será necesario realizar una escalada progresiva de la dosis al igual que para la formulación inyectable. Para mantener unas concentraciones plasmáticas efectivas de fármaco debe

administrarse cada 24 horas. Su semivida de eliminación es exactamente la misma que para la formulación inyectable (5,7-6,7 días).

La pauta de administración consiste en comenzar con una dosis de 3 mg diarios durante las primeras 4 semanas, pasando a 7 mg durante las siguientes 4 semanas, y finalmente a 14 mg a partir de la semana 9. La distribución, metabolización y eliminación son las mismas que las ya mencionadas para la formulación inyectable, así como las precauciones en insuficiencia renal, contraindicaciones e interacciones. No debe utilizarse durante el embarazo.

Tabla 1: Se exponen los distintos fármacos agonistas GLP-1 de acción corta y larga, así como algunas de sus características diferenciales. LI: liberación inmediata; LP: liberación prolongada; DMI: Diabetes mellitus tipo 1; CAD: cetoacidosis diabética. Datos obtenidos de [24]

	Agonistas GLP-1	Nombre comercial	Intervalo de administración	Tmax	Semivida de eliminación	Contraindicaciones
Acción corta	Exenatida LI	Byetta®	Dos al día	2-4 horas	3-4 horas	Embarazo Hipersensibilidad DMI o CAD
	Lisixenatida	Lyxumia®	Diaria	1-3,5 horas	2,6 horas	Embarazo Hipersensibilidad DMI o CAD
Acción prolongada	Exenatida LP	Bydureon®	Semanal	-	3-4 horas	Embarazo Hipersensibilidad DMI o CAD
	Liraglutida	Victoza®/ Saxenda®	Diaria	11 horas	12-14 horas	Embarazo Hipersensibilidad DMI o CAD Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh>9)
	Dulaglutida	Trulicity®	Semanal	>48 horas	4,7-5,5 días	Embarazo Hipersensibilidad DMI o CAD
	Albiglutida	Ezerpan®	Semanal	96 horas	5,7-6,8 días	Embarazo Hipersensibilidad DMI o CAD
	Semaglutida	Ozempic®	Semanal	<24 horas	5,7-6,7 días	Embarazo Hipersensibilidad DMI o CAD
	Semaglutida SNAC	Rybelsus®	Diaria	1-3 horas	5,7-6,7 días	Embarazo DMI o CAD

Todos los agonistas GLP-1 están contraindicados en embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén tomando métodos anticonceptivos (Tabla 1). El motivo es la falta de evidencia en humanos en este aspecto. Todos fueron inicialmente aprobados para el tratamiento de la DM II. Ninguno debe utilizarse como tratamiento de la DM I ni de la cetoacidosis diabética. Del mismo modo, ninguno debe ser utilizado como sustitutivo de la insulina.

Además, todos tienen una eliminación renal, ya sea en su forma activa o de sus metabolitos principales. Es por este motivo por el que no deben administrarse en

insuficiencia renal terminal o en pacientes en diálisis. En la *tabla 2* se detallan los valores de FG que modifican las dosificaciones para cada uno.

Tabla 2: Valores de FG que condicionan ajustes de dosis de los distintos agonistas GLP-1. Nótese que ninguno se recomienda en insuficiencia renal crónica terminal (FG<15 ml/min). Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida tienen un importante metabolismo, que da lugar a metabolitos inactivos, y su excreción en forma nativa es mínima, lo que permite utilizarlos con valores de FG más bajos. Tabla obtenida de [23].

Fármaco	FGe >60	FGe 45-60	FGe 30-45	FGe 15-30	FGe <15	Diálisis
Dulaglutida	0,75-1,5 mg/semana				No se recomienda	
Exenatida LI	5-10 µg/12h			No se recomienda		
Exenatida LP	2 mg/semana			No se recomienda		
Liraglutida	1,2-1,8 mg/24h					No se recomienda
Lixisenatida	20 µg/24h			No se recomienda		
Semaglutida	0,5-1 mg/semana					No se recomienda

4. USOS EN DIABETES TIPO II

4.1. EFECTOS SOBRE LA GLUCEMIA

Los fármacos agonistas del GLP-1 modifican los valores de glucemia a través de una serie de mecanismos, todos ellos basados en las acciones sobre los receptores de GLP-1. Al ser resistentes a la degradación por parte de la DPP-4 pueden estimularlos durante más tiempo. Sin embargo, existen diferencias entre los de acción corta y prolongada.

Los agonistas de acción corta son administrados antes de algunas comidas alcanzando sus niveles máximos en poco tiempo (Tmax corta) de modo que controlan de forma efectiva las excursiones de glucemia postprandiales. Al igual que el GLP-1 endógeno ejercen acciones insulínótropas y glucagonostáticas. Además, retrasan el vaciamiento gástrico permitiendo una absorción más lenta y por tanto una glucemia mejor controlada. Se sabe que, entre administraciones, los niveles de agonistas GLP-1 de acción corta disminuyen hasta valores casi nulos, de modo que solo tendrán efectos beneficiosos sobre aquellas ingestas a las cuales preceda su administración. [24]

Los agonistas de acción prolongada mantienen niveles plasmáticos constantes una vez alcanzado el equilibrio estacionario, de modo que sus acciones insulínótropas y glucagonostáticas son mucho más efectivas. Por ello, son mucho más eficaces en el descenso de la glucemia plasmática en ayunas y de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) (Fig. 5). Sin embargo, sus efectos sobre el vaciado gástrico no se mantienen en el tiempo. La estimulación prolongada de los receptores GLP-1 gástricos conduce a una desensibilización de los mismos (taquifilaxia) y a una pérdida de los efectos ralentizadores del vaciamiento gástrico. Se cree que esta desensibilización es precoz (ocurre en las primeras 4-24 horas). Los agonistas de acción corta sí mantienen el efecto sobre el vaciamiento gástrico a largo plazo dado que su estimulación no es continua sino intermitente. [24]

A pesar de ello, no hay grandes diferencias en el control de la glucemia postprandial entre los agonistas GLP-1 de acción corta y prolongada. Sin embargo, los de acción prolongada son considerablemente más eficaces en la disminución de la HbA_{1c}, de la glucemia en ayunas y del peso corporal. [24]

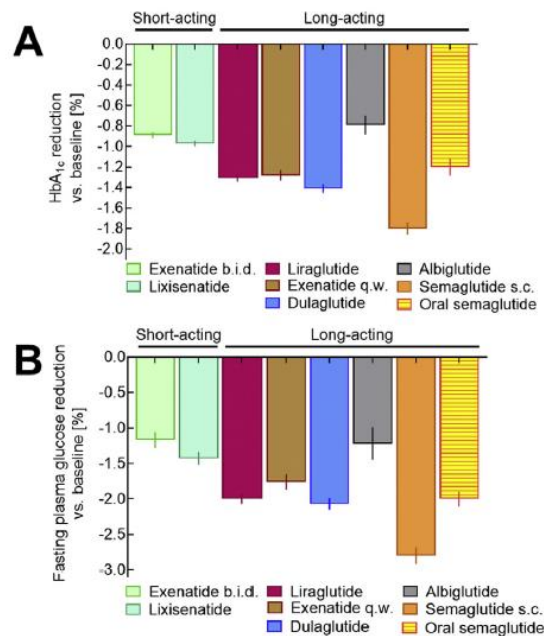


Fig. 5: Efectos de cada uno de los agonistas GLP-1 sobre el descenso de la HbA_{1c} (A) y sobre la glucemia plasmática en ayunas (B). Nótese que la semaglutida es el más potente. Exenatide b.i.d.: Exenatida de liberación inmediata; Exenatide q.w.: exenatida de liberación retardada; Semaglutide s.c.: semaglutida subcutánea. Obtenida de [24].

4.2. DIFERENCIAS CON OTROS ANTIDIABÉTICOS

El tratamiento de la DM II con agonistas GLP-1 puede combinarse con otros antidiabéticos orales o con insulinas. Sin embargo, en muchos casos no son intercambiables y no suelen ser el tratamiento indicado como primera línea.

El fármaco de elección actualmente para el tratamiento de la DM II de reciente diagnóstico es la metformina, que actúa mejorando la sensibilidad a la insulina a nivel hepático. Además de este, los cambios en el estilo de vida deben ser el tratamiento inicial de la DM siempre desde el inicio [24]. Las recomendaciones habituales son: [25]

- Dietéticas: bajo aporte calórico en aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad controlando la ingesta de hidratos de carbono, e ingiriendo preferiblemente aquellos procedentes de fruta, vegetales, cereales integrales, legumbres y productos lácteos; evitando grasas saturadas; limitando el consumo de alcohol y de sodio (<5 g al día), etc.
- Ejercicio: se recomienda la realización de 150 minutos de ejercicio aeróbico moderado a la semana.

Tabla 3: Antidiabéticos más importantes y sus diferencias. Nótese como los agonistas GLP-1 son aquellos con mayor eficacia hipoglucemiante, así como mayor efecto en la reducción del peso. Además, tienen efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y pocos efectos adversos (ver más adelante). El riesgo de hipoglucemia con agonistas GLP-1 ocurre cuando éstos se combinan con otros antidiabéticos como las sulfonilureas. Molestias GI: gastrointestinales (náuseas, vómitos, etc); IC: insuficiencia cardíaca; CAD: cetoacidosis diabética. Datos obtenidos de [23] y [25].

	Biguanidas	Sulfonilureas	Glitínidas	disacaridasas	Glitazonas	DPP-4	Agonistas GLP-1	SGLT-2
Principio activo	Metformina	Glibenclamida Glipizida Glimepirida Glicazida	Repaglinida	Acarbosa	Pioglitazona	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	Exenatida Lisixenatida Liraglutida Dulaglutida Albiglutida Semaglutida	Dapagliflozina Empagliflozina Canagliflozina
Mecanismo de acción	Aumenta la sensibilidad a la insulina a nivel hepático	Estimula la producción de insulina en la célula β -pancreática uniéndose al canal de K^+ ATP-dependiente	Aumento de la secreción de insulina a corto plazo	Inhibición de disacaridasas intestinales y retraso en la absorción de hidratos de carbono	Aumenta la sensibilidad a la insulina en músculo y tejido adiposo	Aumentan la vida media del GLP-1 endógeno	Acciones insulínótropas y glucagonostáticas Retraso del vaciado gástrico	Aumentan la excreción renal de glucosa
Eficacia hipoglucemiante	Alta	Alta	Moderada	Baja	Alta	Moderada	Muy alta	Moderada
Efectos en el peso	-	↑	↑	-	↑	-	↓↓	↓
Efectos CV	+	-	-	-	Posible beneficio (aunque aumenta el riesgo de IC)	-	+	++
Riesgo de hipoglucemia	Bajo	Alto (sobre todo glibenclamida)	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Efectos adversos	Acidosis láctica Molestias GI	Hipoglucemia grave Aumento de peso	Hipoglucemia	Molestias GI	Retención hídrica Fracturas en postmenopausia	Cefalea Infecciones respiratorias Elevación transaminasas	Molestias GI	CAD en pacientes insulínopénicos Hipotensión Hipovolemia

Si no se alcanzan los objetivos de control metabólico (ver *sección 4.3*) con las medidas higiénico-dietéticas más la metformina, ante contraindicaciones al uso de metformina o ante valores de HbA_{1c} al diagnóstico muy elevados habría que considerar el uso de otros antidiabéticos ^[25]. En la *tabla 3* se exponen todos ellos y las principales diferencias con los agonistas GLP-1.

En pacientes bajo tratamiento con antidiabéticos orales convencionales como metformina, no se han encontrado diferencias significativas entre la adición de insulina basal o agonistas GLP-1. De hecho, la disminución de HbA_{1c} es ligeramente mayor con los agonistas GLP-1 que, además, consiguen una reducción en el peso (frente a la insulina que puede aumentarlo entre 1 y 2,5 kg de media). Otra ventaja de los agonistas GLP-1 es la dosificación fija (teniendo en cuenta la escalada de dosis) frente a la individualizada de las insulinas, lo cual simplifica el tratamiento. Además, también podrían resultar superiores a la insulina basal en el control de las glucemias postprandiales, los de acción corta a través del enlentecimiento del vaciado gástrico y los de acción prolongada a través de sus efectos insulínotropicos y glucagonostáticos. Sin embargo, resultan ligeramente inferiores a las insulinas basales en el control de la glucemia en ayunas. ^[24]

En cuanto a los efectos adversos, el riesgo de hipoglucemia es mucho menor con los agonistas GLP-1, cuyos efectos adversos más comunes son náuseas y vómitos (no descritos con las insulinas basales). ^[24]

Por estos motivos, se recomienda el uso de los agonistas GLP-1 en combinación con antidiabéticos orales clásicos en el tratamiento de pacientes con DM II que han fallado en el control con el tratamiento de primera línea (ver *más adelante*). ^[24]

4.3. TRATAMIENTOS COMBINADOS CON INSULINA

Las insulinas basales más frecuentes en la práctica clínica son las insulinas glargina, glargina U300, detemir, degludec (acción prolongada) y NPH (acción intermedia). Utilizadas como tratamiento inicial en la DM II, suelen controlar adecuadamente la glucemia en ayunas y la HbA_{1c}, pero tienden a fallar en el cumplimiento de otros objetivos metabólicos, fundamentalmente la glucemia postprandial. ^[24]

Los objetivos de control metabólico en la DM II suelen ser: ^[26]

- HbA_{1c} < 7%
- Glucemia postprandial < 80-130 mg/dl
- Glucemia postprandial < 180 mg/dl

Dichos objetivos deben individualizarse para cada paciente teniendo en cuenta factores tales como la edad, esperanza de vida, comorbilidad, etc. (Fig. 6). Dependiendo de dichos factores el valor objetivo deberá ser más laxo o estricto. ^[26]

Por otra parte, los agonistas GLP-1 en solitario, tampoco son capaces de alcanzar todos los objetivos de control metabólico. Por este motivo, en pacientes con diabetes refractarias al tratamiento de primera línea (mal control de los objetivos metabólicos) se puede plantear la terapia combinada. ^[24]

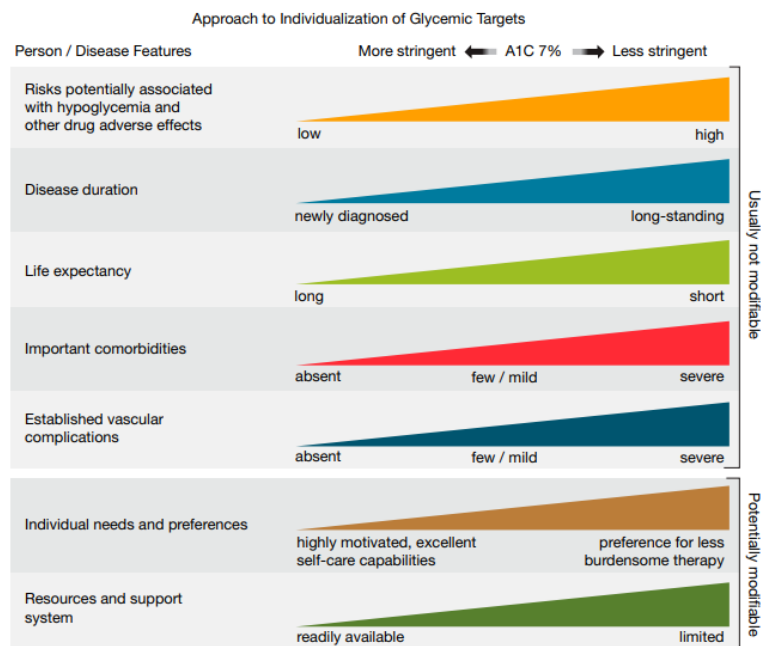


Fig. 6: Se observan algunos criterios que modifican el objetivo de control metabólico para la HbA_{1c}. En la mayoría de los pacientes este valor se establece en 7% pero debe siempre individualizarse en función de las características de los pacientes. A1C: HbA_{1c}. Obtenida de [26].

Los agonistas GLP-1 deben considerarse como tratamiento de segunda línea añadidos a otros antidiabéticos orales como la metformina. Además, la combinación con insulina basal consigue un muy eficaz control de la glucemia en ayunas, postprandial y de la HbA_{1c}. Al combinar ambos fármacos se reduce el riesgo de hipoglucemia con respecto a los pacientes en tratamiento con insulinas únicamente. Además, se contrarresta el efecto de la insulina sobre el peso corporal pudiendo llegar incluso a disminuirlo. Esta combinación debe considerarse en pacientes con enfermedad avanzada que necesitan de doble medicación inyectable para conseguir un adecuado control. [24]

Es por ello que existen combinaciones de dosis fijas de ambos fármacos. Se combinan agonistas GLP-1 de administración diaria con insulinas basales de acción prolongada, también con administración diaria. Concretamente existen dos:

- a) **iDegLira** (Xultophy®) [27]: se trata de una combinación de liraglutida y degludec. La dosificación debe realizarse individualmente en función de los valores de glucemia en ayunas. Las dosis fijas se miden en unidades internacionales (UI). Cada UI contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida. Está indicado para todos aquellos pacientes que no alcancen los objetivos de control metabólico a pesar del tratamiento óptimo y modificaciones en el estilo de vida adecuadas. Puede combinarse con otros antidiabéticos orales distintos de agonistas GLP-1 (metformina o iSGLT-2). Si el paciente estaba en tratamiento con un agonista GLP-1 previamente deberá suspenderse e iniciarse iDegLira en el momento en el que debiera administrarse la próxima dosis del agonista GLP-1. Si estaba en tratamiento con una insulina basal, deberá iniciarse iDegLira a una dosis no superior a 16 UI, para posteriormente

realizar el correcto ajuste de dosis. La administración se realiza diariamente por vía subcutánea, preferiblemente a la misma hora todos los días.

Debido a que contiene liraglutida, no se recomienda su administración en insuficiencia renal terminal (FG<15 ml/min) ni en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh>9). Tampoco se recomienda su uso en pacientes embarazadas o con deseos genésicos, lactancia ni en población pediátrica. Su uso está contraindicado en pacientes con DM I o como tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD).

- b) iGlarLixi (Suliqua®)^[28]:** es una combinación de lisixenatida y glargina. Tiene las mismas indicaciones que iDegLira. El ajuste de dosis debe realizarse individualmente también.

Al contener lisixenatida, no debe utilizarse en insuficiencia renal grave o terminal (FG<30 ml/min). No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática. Al igual que iDegLira, no debe usarse en pacientes embarazadas, durante la lactancia o en población pediátrica. Su uso está contraindicado en pacientes con DM I o como tratamiento de la CAD.

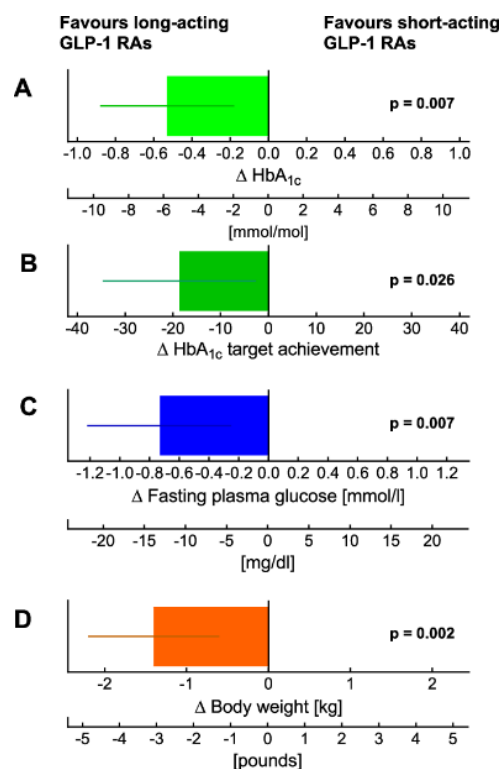


Fig. 7: Pueden observarse los resultados obtenidos tras comparar los agonistas GLP-1 de acción prolongada y corta en adición a la insulina para la reducción de HbA_{1c} (A), objetivo de control metabólico de HbA_{1c} (B), glucemia en ayunas (C) y peso corporal (D). Obtenida de [24]

La dosis de insulina debe ser ajustada individualmente para cada paciente. Del mismo modo, se efectúa la escalada de dosis del agonista GLP-1 correspondiente. Esto resulta en una menor tasa de diarrea, náuseas y vómitos.

Los agonistas GLP-1 de acción corta como la lisixenatida, consiguen el efecto ralentizador del vaciado gástrico a largo plazo, que se suma a los efectos de la insulina basal sobre la glucemia en ayunas y la HbA_{1c}. Podría pensarse que esto se traduciría en una mayor eficacia de iGlarLixi sobre iDegLira, sin embargo, la combinación con agonistas de acción prolongada consigue un control significativamente mejor de la HbA_{1c}, de la glucemia en ayunas y del peso corporal (ver Fig.7). Además, el riesgo de hipoglucemias y de efectos adversos gastrointestinales es también ligeramente inferior. ^[24]

4.4. COMBINACIÓN CON AGONISTA DE GIP

A pesar de que el GIP endógeno es el principal responsable del efecto incretina, de que tiene efecto insulínotropico (aunque no glucagonostático) y de que fue la primera incretina en ser identificada, se desestimó su posible uso farmacológico debido a que su estimulación resulta considerablemente menos efectiva que en el caso de GLP-1, además de que tiene otros efectos indeseados como el aumento de los depósitos grasos (estimulación de la lipoprotein lipasa).

Sin embargo, recientemente se aprobó la **tirzepatida** (Mounjaro®)^[29], un agonista dual tanto de los receptores de GIP como de los de GLP-1. De este modo se potencia

sobremanner el efecto insulíntrópico del GLP-1 y se mantienen sus efectos glucagonostáticos, cardiovasculares, renales, etc. (Tabla 4). Además, compensa los efectos de GIP sobre la lipoprotein-lipasa manteniendo un potente efecto reductor del peso (probablemente porque GIP también es capaz de disminuir la ingesta a través de receptores en las mismas áreas del sistema nervioso central que GLP-1).^[30]

Se trata de un potente antidiabético inyectable (vía subcutánea) de administración semanal que cuenta con una vida media de 117 horas. Su T_{max} se encuentra entre 8 y 72 horas. De este modo es precisa una correcta escalada de las dosis para prevenir efectos adversos. Tiene una alta capacidad de unión a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a albúmina (>99%).^[29]

La correcta dosificación se realiza comenzando con una dosis de 2,5 mg durante las primeras 4 semanas, aumentándola hasta 5 mg pasado este tiempo. En caso de mal control, podría elevarse esta cifra hasta 10 o 15 mg, siempre aumentando la dosis en intervalos de 4 semanas y nunca más de 2,5 mg de diferencia con el intervalo anterior.^[29]

La excreción es renal y a través de las heces. Sin embargo, no se observan diferencias clínicas significativas en insuficiencia renal crónica por lo que puede administrarse independientemente del valor del FG. Tampoco requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática.^[29]

Tabla 4: Principales diferencias entre tirzepatida y semaglutida inyectable. Imagen obtenida de [30]

Parameters	Tirzepatide - 5 mg, 10 mg, 15 mg	Semaglutide - 1 mg
Glycated hemoglobin level	>-2.01	-1.86
body weight reduction	More	Less
Nausea	17-22%	18%
Diarrhea	13-16%	12%
Vomiting	6-10%	8%
Hypoglycemic effect	More	Less
Serious adverse effect	5-7%	3%

Actualmente está aprobada para el tratamiento de la DM II mal controlada con fármacos convencionales, sola o en combinación con otros antidiabéticos (*ver más adelante*). En las fases III de los estudios SURPASS 1-5, se demostró que la tirzepatida en monoterapia es superior a los agonistas GLP-1 en el control de los objetivos metabólicos de HbA_{1c}, glucemia en ayunas y glucemia postprandial, así como en la reducción del peso. Mostró una disminución de la HbA_{1c} de 2,40%, frente al 0,86% del placebo (en estudios previos se había obtenido un valor de dicha disminución de 1,8% con semaglutida). Además, también ha demostrado beneficios cardiovasculares.^[30]

4.5. INDICACIONES ACTUALES EN LA ENFERMEDAD

De acuerdo con el consenso entre la ADA/EASD (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes) de 2024 para el manejo de la DM II ^[32], las medidas higiénico-dietéticas y el ejercicio físico deben adoptarse en todos los pacientes desde el diagnóstico. Además, se establece que, salvo contraindicación, debe iniciarse tratamiento farmacológico desde el inicio. La elección del antidiabético debe hacerse en función de la comorbilidad del paciente (riesgo cardiovascular, insuficiencia renal o hepática, etc.) pudiendo comenzar por una terapia única o combinada de acuerdo con las necesidades.

Si los niveles de glucemia en ayunas y/o HbA_{1c} no son muy elevados, se comenzará con antidiabéticos orales, siendo el más común la metformina. Sus principales ventajas son su bajo coste, su eficacia moderada-alta en el alcance de los objetivos de control metabólico, su bajo riesgo de hipoglucemia y sus efectos neutros sobre el peso. Además, parece jugar un papel en la disminución de eventos cardiovasculares mayores (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, etc.). Su efecto adverso más frecuente es la intolerancia gastrointestinal (náuseas, diarrea, dolor abdominal) mientras que el más grave es la acidosis láctica. Debido a que presenta eliminación principalmente renal, no debe usarse en pacientes con FG<30 ml/min. Además, se asocia con el déficit de vitamina B12. ^[32]

En aquellos pacientes en los que no se alcanzan los objetivos de control metabólico (valores de HbA_{1c}>1,5% sobre el objetivo individualizado) o con valores elevados al diagnóstico (glucemia en ayunas>300 mg/dl o HbA_{1c}>10%), debe considerarse el uso de fármacos hipoglucemiantes de muy alta eficacia (ver Fig. 8). Podría añadirse un agonista GLP-1 de alta eficacia (dulaglutida a dosis altas o semaglutida), un agonista GLP-1 y GIP (tirzepatida) o insulina basal. Los agonistas GLP-1 y la tirzepatida, tienen como ventaja sobre la insulina el menor riesgo de hipoglucemias, beneficio cardiovascular y renal, reducción de la esteatosis hepática, la disminución del peso y una eficacia hipoglucemiante ligeramente mayor. Por el contrario, tienen más riesgo de intolerancia gastrointestinal que puede minimizarse con una adecuada escalada de dosis.

Las terapias combinadas también son posibles y deben considerarse antes de añadir fármacos inyectables. Existe evidencia de que en aquellos pacientes que las precisen, es preferible iniciar la terapia combinada desde el principio en lugar de ir añadiendo fármacos paulatinamente. Esto quedó demostrado con el estudio VERIFY ^[31], en donde se comparó un grupo de pacientes que iniciaron tratamiento con vildagliptina (inhibidor DPP-4) más metformina con otro grupo donde se añadieron secuencialmente. En este estudio pudo comprobarse una incidencia de fallo del tratamiento del 62,1% en el grupo de monoterapia frente a un 43,6% en el grupo de terapia combinada. Estos resultados respaldan que en aquellos pacientes que así lo precisen (niveles de HbA_{1c}>1,5-2% por encima del objetivo metabólico) deben iniciar su tratamiento farmacológico con una

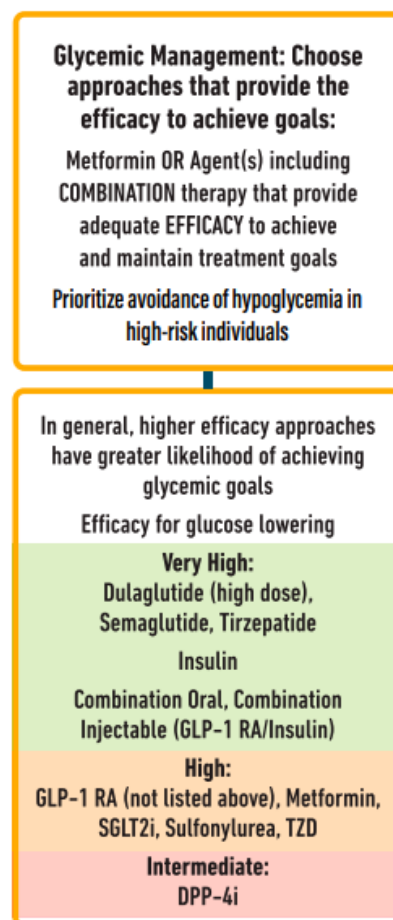


Fig. 8: Recomendaciones de la ADA para la terapia farmacológica de la DM II. Obtenida de [32].

combinación de antidiabéticos. Todas las combinaciones entre antidiabéticos de distinta clase son posibles con algunas excepciones:

- No se recomienda combinar agonistas GLP-1 con inhibidores de la DPP-4.
- Debe tenerse especial precaución con las sulfonilureas (especialmente glibenclamida) ya que combinadas pueden aumentar sustancialmente el riesgo de hipoglucemias (sobre todo con insulinas).

En pacientes que no alcanzan los objetivos de control metabólico con los antidiabéticos de muy alta eficacia debe considerarse la combinación entre insulina basal y agonistas GLP-1 o tirzepatida, ya sea a dosis fijas o independientes. Si, aun así, siguiesen sin alcanzarse los objetivos podría plantearse la adición de insulina rápida previa a las ingestas.

Además, el tratamiento debe adecuarse a la comorbilidad de los pacientes. En aquellos con alto riesgo cardiovascular deben usarse preferiblemente agonistas GLP-1 o iSGLT-2. En aquellos con enfermedad renal crónica deben usarse preferiblemente iSGLT-2 o también agonistas GLP-1 ya que retrasan su progresión. Por último, en pacientes con insuficiencia cardíaca, los iSGLT-2 son el antidiabético de elección. ^[32]

5. USOS EN OBESIDAD

5.1. EFECTOS SOBRE EL PESO

Como ya se ha comentado anteriormente, los agonistas GLP-1 logran una disminución del peso corporal. El mecanismo principal que justifica estos efectos es la reducción del apetito y de la ingesta calórica. Estos efectos se pueden observar a las dosis habituales de los fármacos aprobadas para DM II. Sin embargo, mientras que la mejora de los objetivos de control glucémico se establece a dosis bajas y no mejora al aumentarla (plateau), los efectos en el peso sí resultan mayores al aumentar la dosis. ^[24]

Dados los efectos sobre el sistema nervioso central del GLP-1 y sus agonistas farmacológicos, se ha asumido que los miméticos GLP-1 pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, numerosas observaciones apuntan a que no existen receptores de GLP-1 en el endotelio cerebral, sino en unas células llamadas tanicitos, que serían los responsables de su captación en áreas cerebrales determinadas. Por consiguiente, la captación cerebral se produce en áreas no protegidas por la barrera hematoencefálica (órganos circunventriculares o neurohemáticos) y en zonas selectivas protegidas por la barrera hematoencefálica pero donde, aun así, existe captación (núcleo arcuato del hipotálamo, área postrema, núcleo del tracto solitario o núcleo motor dorsal del nervio vago). ^{[24] [33]}

Los agonistas GLP-1 se unen a receptores en neuronas productoras de proopiomelanocortina y péptido regulado por cocaína y anfetamina (neuronas POMC/CART), localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo. Estas neuronas tienen efectos estimulantes sobre el núcleo parabraquial (NPB), situado en la protuberancia, que tiene efectos supresores del apetito. Además, también inhiben la actividad de las neuronas productoras de neuropéptido Y y de péptido relacionado con el agutí (neuronas NPY/AgRP) que son a su vez inhibitoras del NPB y por lo tanto estimulantes del apetito. De este modo, los agonistas GLP-1 favorecen la supresión del apetito por

parte del NPB por vía directa (activación de neuronas POMC/CART) e indirecta (inhibición de neuronas NPY/AgRP) (Fig. 9).^[24]

Además, existen receptores de GLP-1 en las fibras parasimpáticas aferentes del tubo digestivo y en sinusoides del área hepatoportal que trasladan señales al sistema nervioso central. También se encuentran dichos receptores en núcleos del tronco del encéfalo como el área postrema y el núcleo del tracto solitario, donde la unión del fármaco produce la expresión del factor de transcripción c-Fos, que a su vez resulta en una señal inhibitoria del apetito y la ingesta. De este modo, el principal mecanismo de disminución de peso de los agonistas GLP-1 es la disminución del apetito y la ingesta a través de los mencionados receptores. Sin embargo, estudios en humanos confirman que también modifican las preferencias por unos alimentos sobre otros, sobre todo hacia alimentos más saludables. A través de encuestas a los pacientes en tratamiento con estos fármacos, se llegó a la conclusión de que también influyen los mecanismos de recompensa, de tal modo que disminuyen la recompensa anticipatoria y estimulan la de consumición, reduciendo así los impulsos y compulsiones por comer.^[24]

Un mecanismo compensatorio común ante la reducción de peso corporal es la reducción del gasto energético, de modo que se trate de enlentecer dicha disminución e incluso recuperar el peso perdido. Sin embargo, con el tratamiento con agonistas GLP-1 se observa dicho efecto transitoriamente durante la primera semana y se va perdiendo posteriormente.^[24]

Los distintos agonistas GLP-1 no tienen los mismos efectos reductores del peso. Esto lleva a la conclusión de que han de existir diferencias en sus acciones sobre las distintas vías mencionadas anteriormente. En análisis comparadores de los efectos sobre el peso con semaglutida y liraglutida en ratones, se comprobó una regulación diferencial de las vías del transcriptoma, incluidas las ribosomales (factor de iniciación eucariota 2 y 4) y mitocondriales (fosforilación oxidativa). Estas diferencias podrían estar impulsadas por la activación directa del receptor GLP-1 o por factores indirectos, lo que se traduce en diferencias en la distribución regional entre semaglutida y liraglutida, lo que puede explicar las discrepancias en sus efectos.^[33]

El más eficaz de todos es semaglutida inyectable, seguida de semaglutida oral (Fig. 10). Sin embargo, el único mimético GLP-1 aprobado para el tratamiento de la obesidad en

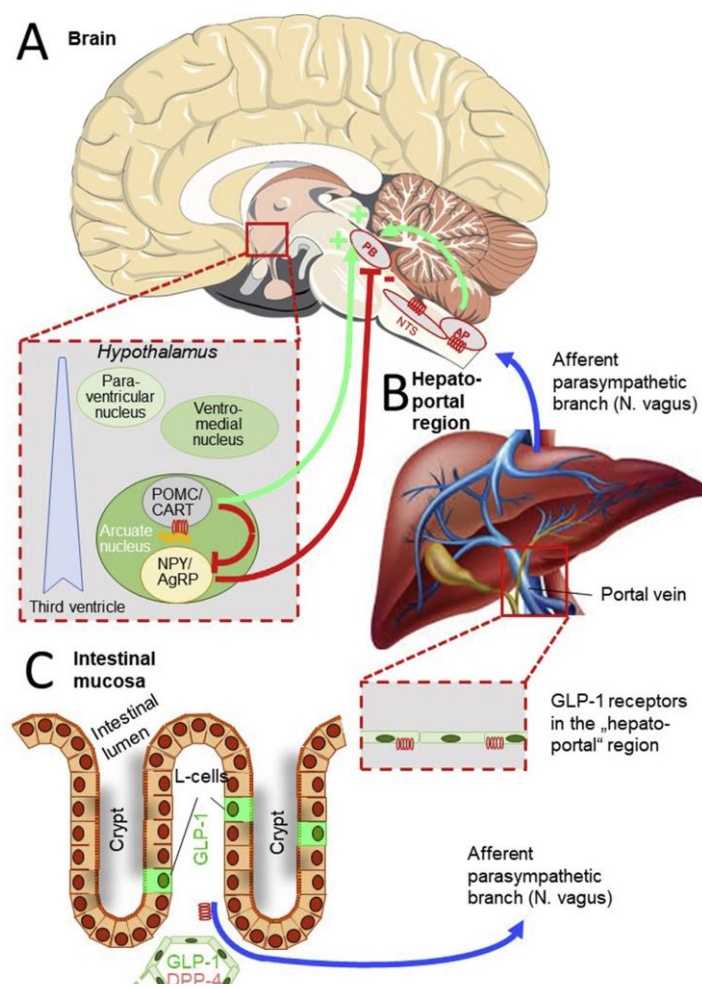


Fig. 9: Pueden observarse los mecanismos de control del peso de los agonistas GLP-1. Activación directa (a través de la activación de neuronas POMC/CART) e indirecta (a través de la inhibición de neuronas NPY/AgRP) del núcleo parabraquial (PB), señales emitidas a través de fibras parasimpáticas aferentes procedentes del tubo digestivo y del área hepatoportal y activación de señales inhibitorias del apetito en el área postrema (AP) y núcleo del tracto solitario (NTS). Obtenido de [24].

España actualmente es la liraglutida. Hay algunos otros agonistas GLP-1 como la albiglutida que no tienen efectos relevantes sobre el peso, por razones desconocidas.^[24]

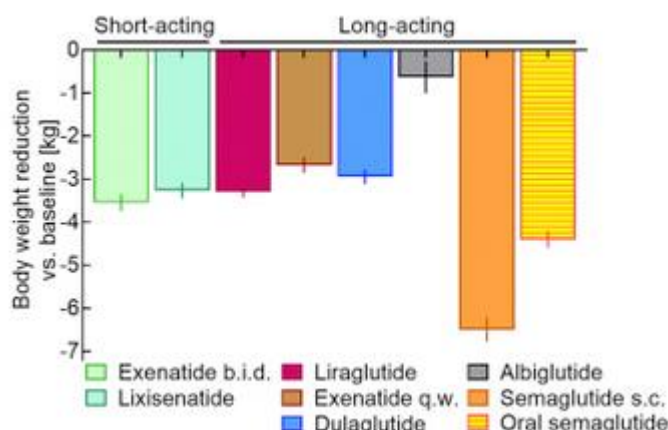


Fig. 10: Diferencias entre los efectos sobre el peso de los distintos agonistas GLP-1. La semaglutida inyectable (naranja) y la oral (amarillo) son los más efectivos, alcanzando pérdidas de hasta 7 kg desde el punto de partida. Obtenido de [24].

5.2. INDICACIONES ACTUALES EN LA OBESIDAD

El tratamiento de la obesidad es multimodal incluyendo tanto medidas higiénico-dietéticas como farmacológicas e incluso intervencionistas y puede incluir a varios profesionales sanitarios. Al igual que el tratamiento de la diabetes, el de la obesidad también se fundamenta como base en las modificaciones del estilo de vida.

La modificación de la dieta debe ser similar a la de la DM II. Debe reducirse el aporte calórico, consumiendo preferiblemente proteínas magras de alta calidad, verduras, frutas, grasas saludables (como frutos secos y aguacates) y limitando la ingesta de carbohidratos procesados. Por este motivo las dietas vegetariana y cetogénica son las más efectivas. Además, también está ganando peso el ayuno intermitente como alternativa a la restricción calórica. También resulta de utilidad planificar las comidas y realizarlas siempre a la misma hora. Para cualquier dieta elegida, el factor más determinante en su eficacia es la adherencia a la misma. Además, no hay una dieta con mayor eficacia universal sobre otras por lo que el método debe individualizarse en función de las características del paciente.^[34]

Además, es fundamental la actividad física. Las recomendaciones actuales son de al menos 150 minutos por semana e incrementar gradualmente la duración hasta los 300 minutos o bien variar a 150 minutos de actividad intensa aeróbica.^[34]

Las medidas higiénico-dietéticas deben tomarse en todos los pacientes desde el inicio y mantenerse durante todo el tratamiento en coadyuvancia con el resto de las intervenciones.

La terapia farmacológica aprobada para la obesidad incluye:

- **Orlistat**^[35]: se trata de un potente inhibidor de las lipasas gástrica y pancreática, se une a los residuos de serina mediante enlaces covalentes inactivándolas, de tal modo que provoca una malabsorción artificial de grasas. Sus efectos adversos más frecuentes son diarrea, incontinencia fecal y cefaleas. Su eficacia es moderada-baja (pérdida de peso respecto al placebo de 2,9-3,4%).^[38]

- **Fentermina-topiramato** (Qsymia®)^[36]: aprobada por la FDA en julio de 2012. La fentermina es un isómero de la metanfetamina con acciones noradrenérgicas que actúa suprimiendo el apetito. Topiramato es un anticonvulsivante que también parece tener efectos supresores del apetito a través del antagonismo de receptores de glutamato AMPA/kainato y activación de receptores de GABA. La asociación de ambos pretende disminuir sus respectivas dosis debido a sus efectos adversos. No debe utilizarse durante períodos superiores a 12 semanas. Sus efectos adversos son fundamentalmente sequedad de boca, palpitaciones, ansiedad e insomnio. Además, aumenta de 1-3 latidos por minuto la frecuencia cardíaca, planteando así dudas sobre su seguridad cardiovascular, y tampoco se dispone de suficiente evidencia de los posibles efectos deletéreos cognitivos o teratogénicos que podría tener la utilización de topiramato durante períodos prolongados. Por este motivo su aprobación ha sido rechazada hasta en dos ocasiones (octubre de 2012 y febrero de 2013) por la EMA. Su eficacia es moderada pudiendo llegar a pérdidas respecto al placebo de 3,6-4,5 kg. ^[38]
- **Naltrexona-bupropión** (Mysimba®) ^[37]: aprobado por la AEMPS para el tratamiento de la obesidad o sobrepeso en presencia de comorbilidad asociada (DMII, dislipidemia, hipertensión controlada, etc.). La naltrexona es un antagonista de los receptores μ y el bupropión inhibe débilmente la recaptación de dopamina y noradrenalina. El bupropión es capaz de estimular a las neuronas POMC/CART suprimiendo el apetito (al igual que los agonistas GLP-1). Su eficacia es moderada (pérdida de 4,2% del peso respecto al placebo). Las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómitos, estreñimiento y cefalea. ^[38]
- **Agonistas GLP-1** ^[38]: el único aprobado en España actualmente es la liraglutida (Saxenda®) a dosis de hasta 3 mg (*ver sección 3.2.2*). Su eficacia es moderada alcanzando pérdidas de peso respecto al placebo de hasta 5,4%. La semaglutida (Ozempic®), que ya ha sido aprobada por la FDA, tiene una eficacia considerablemente mayor alcanzando cifras de 14,5%.

Además de la terapia farmacológica existen opciones intervencionistas endoscópicas o quirúrgicas tales como:

- **Balón gástrico** ^[38]: retrasa el vaciamiento gástrico y reduce su volumen. Además, estimula fibras sensitivas mecánicas en la pared gástrica que favorecen la sensación de saciedad. Tiene una alta efectividad pudiendo llegar a conseguir una disminución de 6-15% del peso. Sin embargo, su efecto se estanca rápidamente alcanzando un “plateau” a los 6 meses. Son comunes los efectos adversos como distensión abdominal y náuseas, así como el efecto rebote (recuperación del peso perdido tras su retirada).
- **Gastroplastia endoscópica** ^[38]: opción menos agresiva que la cirugía bariátrica que consiste en suturar el lumen del estómago para reducir su volumen.
- **Cirugía bariátrica-metabólica** ^{[34][38]}: las técnicas se dividen en restrictivas puras (buscan disminuir la capacidad del reservorio gástrico), malabsortivas puras (buscan reducir la superficie de absorción intestinal) y mixtas. Las intervenciones más comunes son la gastrectomía tubular y la banda gástrica ajustable (restrictivas puras) y el cruce duodenal, la derivación biliopancreática de Scopinaro y el baipás gástrico con reconstrucción en “Y” de Roux (como técnicas mixtas), siendo esta última la técnica de elección (*ver Fig. 11*). Las técnicas

malabsortivas puras están en desuso. Se recurre a estas técnicas cuando no es posible conseguir los objetivos de control del peso con los tratamientos anteriores, o en casos de obesidad mórbida con comorbilidad asociada que requiere una solución precoz. Sus efectos son potentes y duraderos, aunque no están exentos de complicaciones.

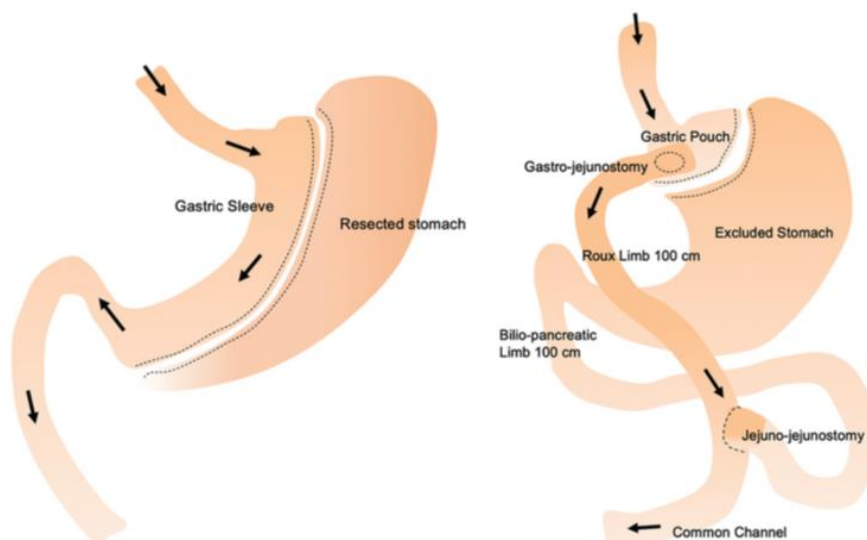


Fig 11: Puede observarse una representación de las dos principales técnicas de cirugía bariátrica-metabólica. A la izquierda la gastrectomía tubular y a la derecha el baipás gástrico con reconstrucción en "Y" de Roux. Imagen obtenida de [38]

5.3. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

La **semaglutida inyectable** aún no ha sido aprobada como tratamiento de la obesidad en sujetos no diabéticos en España, pero sí por la FDA. Se prevé que en un futuro cercano se apruebe con esta indicación dados sus impresionantes efectos. En sujetos no diabéticos, estudios en fase 3 con semaglutida semanal inyectable a dosis de 2,4 mg, obtuvieron una reducción de peso del 16,9% respecto al placebo. En sujetos diabéticos los resultados son menos impresionantes, a la misma dosis, la pérdida es del 10,6%. Sin embargo, existen otras terapias en investigación con sorprendentes resultados.^[39]

Una alternativa para el tratamiento de la obesidad es la **semaglutida oral** (semaglutida con un potenciador de la absorción, N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprilato de sodio, SNAC), ya aprobada para el tratamiento de la DM II. Las dosis deberían ser superiores, pasando de los 14 mg diarios usados en DM II a 25-50 mg diarios. Los resultados son una pérdida del 17,4% del peso en sujetos no diabéticos (a dosis diaria de 50 mg) y del 9,8% en diabéticos (a la misma dosis). Más recientemente, se publicó el estudio OASIS-1^[40], un estudio en fase 3 aleatorizado y controlado con placebo en sujetos no diabéticos (a dosis de 50 mg diarias), que mostró una reducción del 12,7% respecto al placebo.^[39]

Otra molécula que se encuentra bajo desarrollo es el **danugliprón**, otro agonista selectivo de GLP-1. En un estudio en fase I controlado con placebo en pacientes con DM II bajo tratamiento con metformina, donde se probaron dosis desde 10 hasta 200 mg orales dos veces al día, resultó seguro y bien tolerado. Sus efectos adversos no distan mucho de otros agonistas GLP-1. En estudios en fase 2, su eficacia resultó moderada (una pérdida del 4,9% del peso respecto al placebo a dosis de 120 mg dos veces al día). Un

análogo del danugliprón, el **orfogliprón**, fue probado de igual manera en sujetos no diabéticos obteniendo un resultado de pérdida de un 14,7% del peso respecto al placebo a dosis de 45 mg una vez al día.^[39]

Además de los análogos de GLP-1, se desarrollaron moléculas agonistas de otras moléculas relacionadas con el control del apetito. En 2005, la FDA aprobó el uso de pramlintida, un análogo de la amilina (*ver sección 2.3*), como terapia adyuvante de la insulina en sujetos diabéticos. Recientemente se desarrolló la **cagrilintida**, un nuevo análogo de la amilina de acción prolongada. Esta se ha estudiado como monoterapia de pacientes obesos en un estudio aleatorizado en fase 2, comparándola con placebo y liraglutida. Los resultados obtenidos con la dosis semanal de 4,5 mg de cagrilintida demostraron una pérdida de 10,6% del peso respecto al 8,4% con liraglutida y al 2,8% con placebo. Además, se ha estudiado la cagrilintida en terapia combinada con semaglutida (**CagriSema**), ambas semanales y a dosis de 2,4 mg, obteniendo un resultado de pérdida de 17,1% del peso en sujetos obesos no diabéticos (estudio en fase 1b) y de 15,6% en diabéticos (estudio en fase 2). Sus efectos adversos no distaron de aquellos descritos para semaglutida siendo los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) los más frecuentes. Actualmente está en fase de reclutamiento el estudio REIMAGINE 2, un estudio en fase 3 en pacientes diabéticos que trata de comparar CagriSema, semaglutida y placebo para el control de los objetivos de control glicémicos y el peso, en pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales (metformina o iSGLT-2). Otra terapia combinada con prometedores resultados es la ya mencionada **tirzepatida**, un agonista dual de GIP y de GLP-1, ya aprobada para el tratamiento de la DM II (*ver sección 4.4*). Los resultados de estudios en sujetos obesos diabéticos mostraron una pérdida de peso de un 15,7% además de los ya mencionados para los objetivos de control glicémico. En posteriores estudios, se comprobaron los efectos de tirzepatida en sujetos obesos no diabéticos. En aquellos sujetos que recibieron la dosis más alta (15 mg subcutáneos semanales), se registró una pérdida de un 20,1% del peso respecto al placebo.^[39]

Una nueva terapia combinada que se encuentra bajo desarrollo es la **survodutida**, un agonista dual de GLP-1 y glucagón. Tradicionalmente se había tratado de antagonizar la acción del glucagón para el tratamiento de la DMI. Sin embargo, ahora se sabe que el glucagón es capaz de estimular la secreción de insulina de manera glucosa-dependiente y la sensación de saciedad disminuyendo así la ingesta (*ver secciones 2.1 y 2.3*). Además, podría tener un efecto sobre la termogénesis, aumentando el consumo de oxígeno (y por tanto energético) en el tejido adiposo pardo. Estudios en fase 2 con survodutida en pacientes obesos no diabéticos han demostrado una pérdida del 16,7% del peso respecto al placebo, a dosis semanales subcutáneas de 4,8 mg. Se cree también que podría tener efectos beneficiosos sobre la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).^[39]

Por último, se encuentra bajo desarrollo también una triple terapia. Se trata de un péptido agonista de GLP-1, GIP y glucagón llamado **retatrutida**. Sus resultados en estudios en fase 2 en sujetos no diabéticos muestran una sorprendente reducción del 22,1% respecto del placebo frente a un 13,9% en diabéticos (Fig. 12). Su administración es subcutánea a una dosis semanal de 12 mg.^[39]

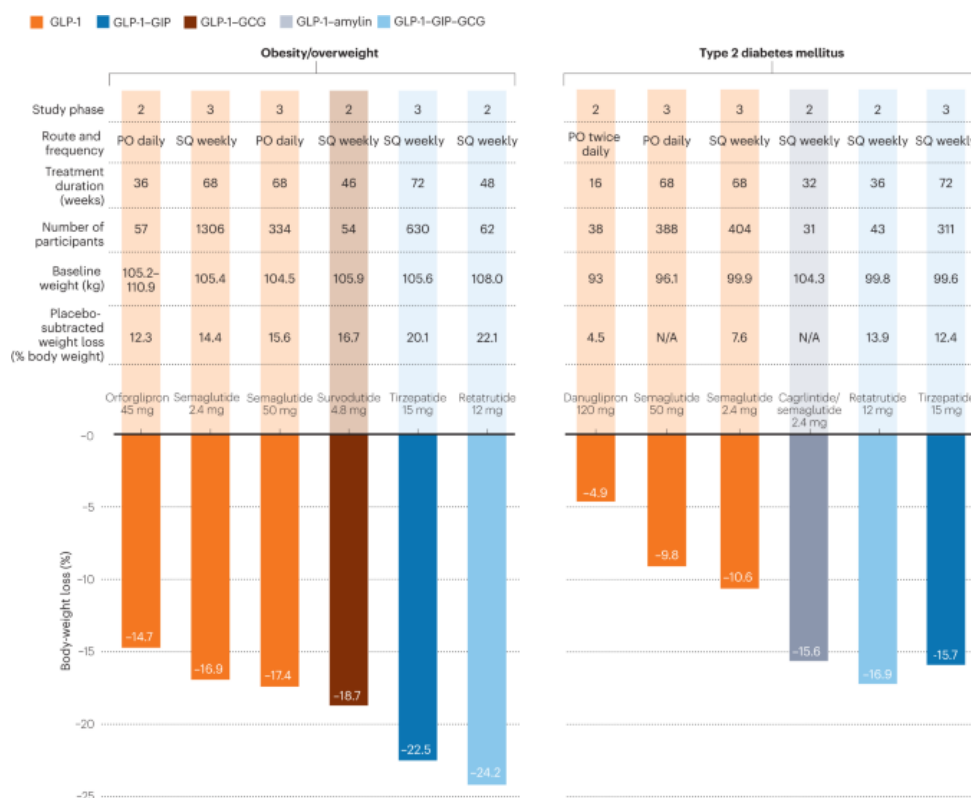


Fig.12: Resultados de los estudios llevados a cabo hasta el momento para los distintos fármacos en desarrollo, tanto en sujetos con DMII (derecha) como no diabéticos (izquierda). Obtenido de [39].

Todos estos fármacos llevan menos de 2 años en investigación por lo que aún no se dispone de algunos datos tales como el aumento de la supervivencia, mantenimiento de sus efectos sobre el peso, efecto rebote tras su retirada o efectos sobre las comorbilidades asociadas a la obesidad o a la DM II. [39]

6. EFECTOS CARDIOVASCULARES

Los agonistas GLP-1 tienen también beneficios cardiovasculares. Esto podría deberse a que son capaces de interferir en el proceso de aterogénesis (Fig. 13). Existen receptores de GLP-1 en la superficie de las células endoteliales, de los monocitos y macrófagos y de las células musculares lisas de la pared vascular. [24]

- Sobre las **células endoteliales**: la unión de agonistas GLP-1 a estos receptores disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), de tal modo que impide la oxidación de las moléculas de LDL transportadas a la capa íntima. Además, estimula la producción de óxido nítrico sintasa, favoreciendo la producción de óxido nítrico y promoviendo las respuestas vasodilatadoras. También interfiere en la apoptosis mediada por la vía de las caspasas, evitando la necrosis de las células endoteliales, y la expresión de metaloproteinasas de matriz, evitando la destrucción de la capa colágena de las placas estables. [24]
- Sobre los **monocitos y macrófagos**: disminuyen la expresión de adhesinas como VCAM-1, MCP-1, E-selectina o ICAM-1 de modo que reducen la migración de monocitos a la placa. También impiden la diferenciación de los macrófagos hacia el fenotipo M1, productor de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β o IL-6), favoreciendo la diferenciación a M2 (encargados de fagocitar los LDL oxidados). Además, gracias a la disminución de oxidación de LDL y de ROS, se reduce

también la producción de células espumosas que, junto a la ya mencionada inhibición de la apoptosis, enlentecen la formación del foco necrótico de las placas. [24]

- Sobre las **células musculares lisas**: la estimulación GLP-1 reduce la proliferación de células musculares lisas y su migración a las placas. [24]

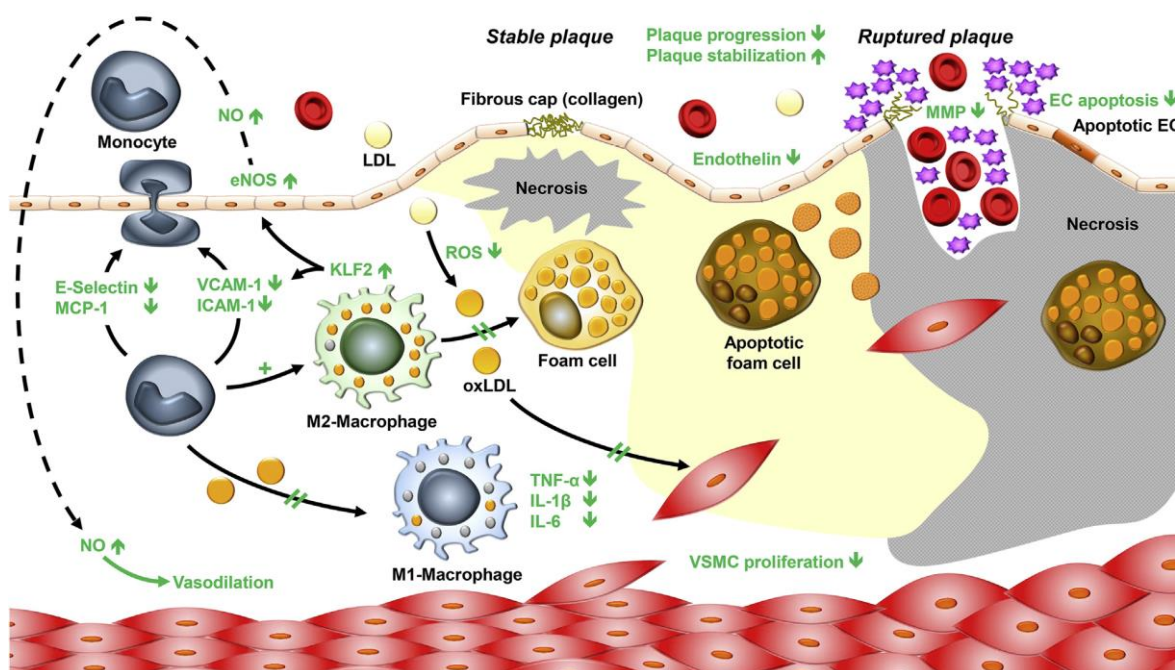


Fig.13: Mecanismos de formación de una placa de ateroma en los que interfieren los agonistas GLP-1. EC: células endoteliales; MMP: metaloproteinasas de matriz; VSMC: células musculares lisas vasculares; ROS: especies reactivas de oxígeno; LDL: lipoproteínas de baja densidad; oxLDL: LDL oxidadas; KLF2: factor Krüppel-like 2; NO: óxido nítrico; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; VCAM-1: proteína de adhesión celular vascular 1; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1. Imagen tomada de [24].

Mediante estos mecanismos, se reduce la formación de células espumosas y la formación del centro necrótico, se dificulta la evolución de placa estable a inestable y por lo tanto se disminuye el riesgo de hemorragias intraplaca y de rotura. Todos estos efectos han sido comprobados en modelos animales, aunque solo parcialmente confirmados en humanos.

Sin embargo, la interferencia con el proceso de aterosclerosis podría no ser el único mecanismo a través del cual los agonistas GLP-1 reducen el riesgo cardiovascular. Es posible que, mediante la modificación de algunos factores mediadores, se reduzca de forma indirecta el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, los agonistas GLP-1 reducen la presión arterial sistólica (PAS) entre 2-4 mmHg. Esta reducción podría justificar una mejora del riesgo cardiovascular que justificase los beneficios de los fármacos. [24]

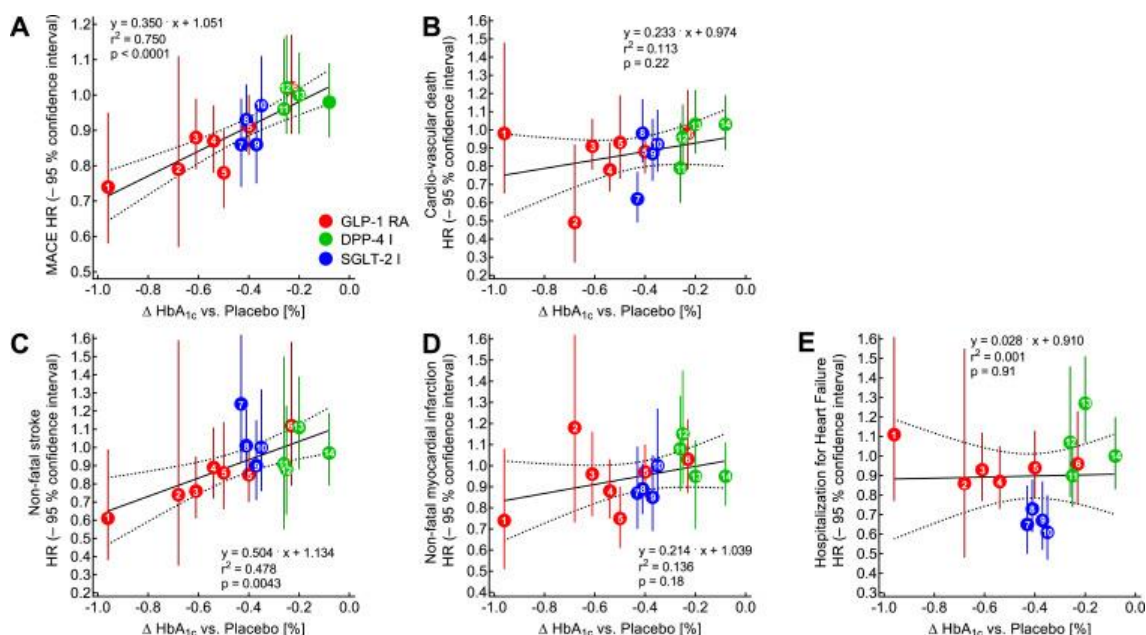


Fig. 14: Correlación de la disminución de la HbA_{1c} con la disminución de los MACE (A), con la muerte de causa cardiovascular (B), con el accidente cerebrovascular (C), con el infarto agudo de miocardio (D) y con la hospitalización por insuficiencia cardíaca (E) para los agonistas GLP-1 (puntos rojos), iSGLT-2 (puntos azules) e iDPP-4 (puntos verdes). Puede extraerse la conclusión de que la reducción de la HbA_{1c} es un factor mediador de la disminución del riesgo cardiovascular, lo que justifica porqué los agonistas GLP-1 (aquellos con mayor poder hipoglucemiante) son los que más reducción del riesgo de MACE producen. Sin embargo, la HbA_{1c} no representa un factor mediador de la insuficiencia cardíaca, de modo que en este caso son los iSGLT-2 los que más disminuyen el riesgo con independencia del valor de HbA_{1c} . Número 1: estudio SUSTAIN-6 (semaglutida subcutánea); 2: estudio PIONEER-6 (semaglutida oral); 3: estudio REWIND (dulaglutida); 4: estudio LEADER (liraglutida); 5: estudio EXCSEL (exenatida de liberación prolongada); 6: estudio ELIXA (lixisenatida); 7: estudio EMPA-REG Outcomes (empagliflozina); 8: estudio DECLARE-TIMI-58 (dapagliflozina); 9: estudio CANVAS program (canagliflozina); 10: estudio VERTIS-CV (ertugliflozina); 11: estudio EXAMINE (alogliptina); 12: estudio CARMELINA (linagliptina); 13: estudio SAVOR-TIMI-53 (saxagliptina); 14: estudio TECOS (sitagliptina). Imagen tomada de [24].

De todos los factores mediadores, aquel con mayor influencia es la reducción de la HbA_{1c} , responsable de hasta un 82% del efecto total. De este modo, el principal efecto beneficioso cardiovascular de los agonistas GLP-1 vendría de la mejora del control glucémico que a su vez disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares. Podemos agrupar aquellos con mayor severidad (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular agudo y muerte de causa cardiovascular) bajo el término “eventos cardiovasculares adversos mayores” (MACE por sus siglas en inglés) (Fig. 14). [24]

Se ha comprobado mediante diferentes estudios para cada uno de los agonistas GLP-1 que todos son capaces de reducir significativamente el riesgo de MACE en prevención primaria como secundaria, con la excepción de la lisixenatida (estudio ELIXA). La explicación a esto es que la lisixenatida se administra antes de una ingesta una vez al día y, al ser de acción inmediata, sus niveles plasmáticos no se mantienen durante mucho tiempo, justificando la pérdida de los beneficios cardiovasculares. Sin embargo, se cree que el mecanismo responsable de dichos efectos es común a todos ellos.

A pesar de ser muy eficaces en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores, los agonistas GLP-1 producen un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca de modo que pueden empeorar los síntomas de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada muy sintomática (clases funcionales NYHA III/IV). Probablemente porque no

tienen tanta influencia sobre factores mediadores de la insuficiencia cardiaca, los agonistas GLP-1 no se suelen recomendar como antidiabético de primera línea en estos pacientes. Los iSGLT-2 en contraste, son los que mejor perfil presentan en esta patología ya que retrasan el remodelado miocárdico y la progresión de la enfermedad y por ello se consideran el antidiabético de elección en estos pacientes. [24]

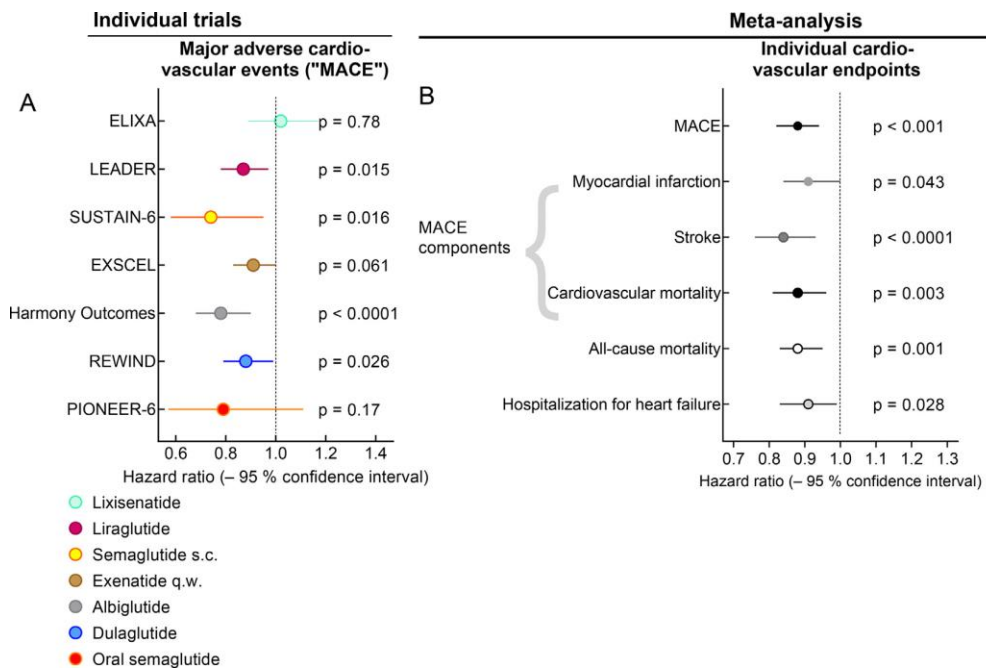


Fig. 1511: Hazard ratio de los distintos agonistas GLP-1 para la aparición de MACE (A). Nótese que todos ellos los disminuyen con excepción de la lisixenatida. Además, puede comprobarse como datos de metaanálisis demuestran que los agonistas GLP-1 reducen el riesgo de MACE, mortalidad por todas las causas e incluso de hospitalizaciones por IC (B). Imagen obtenida de [24].

Puede comprobarse que la reducción de la HbA_{1c} no es el único mecanismo responsable la reducción de los MACE en el hecho de que albiglutida es uno de los fármacos con mayor efecto a pesar de ser muy poco eficaz en el alcance de los objetivos de control glucémico y del peso. Por ello, puede concluirse que el beneficio cardiovascular es probablemente el resultado de la confluencia de muchos factores mediadores (reducción de HbA_{1c}, glucemia en ayunas, glucemia postprandial, peso, o PAS) y al enlentecimiento de la aterogénesis.

En un metaanálisis llevado a cabo por Sattar et al. en 2021 [42], se demuestra que los agonistas GLP-1 en general reducen un 14% el riesgo de MACE (Hazard ratio de 0,86), un 13% el riesgo de muerte cardiovascular, un 10% el riesgo de infarto agudo de miocardio no letal y un 17% el riesgo de accidente cerebrovascular no letal (ver figura 16).

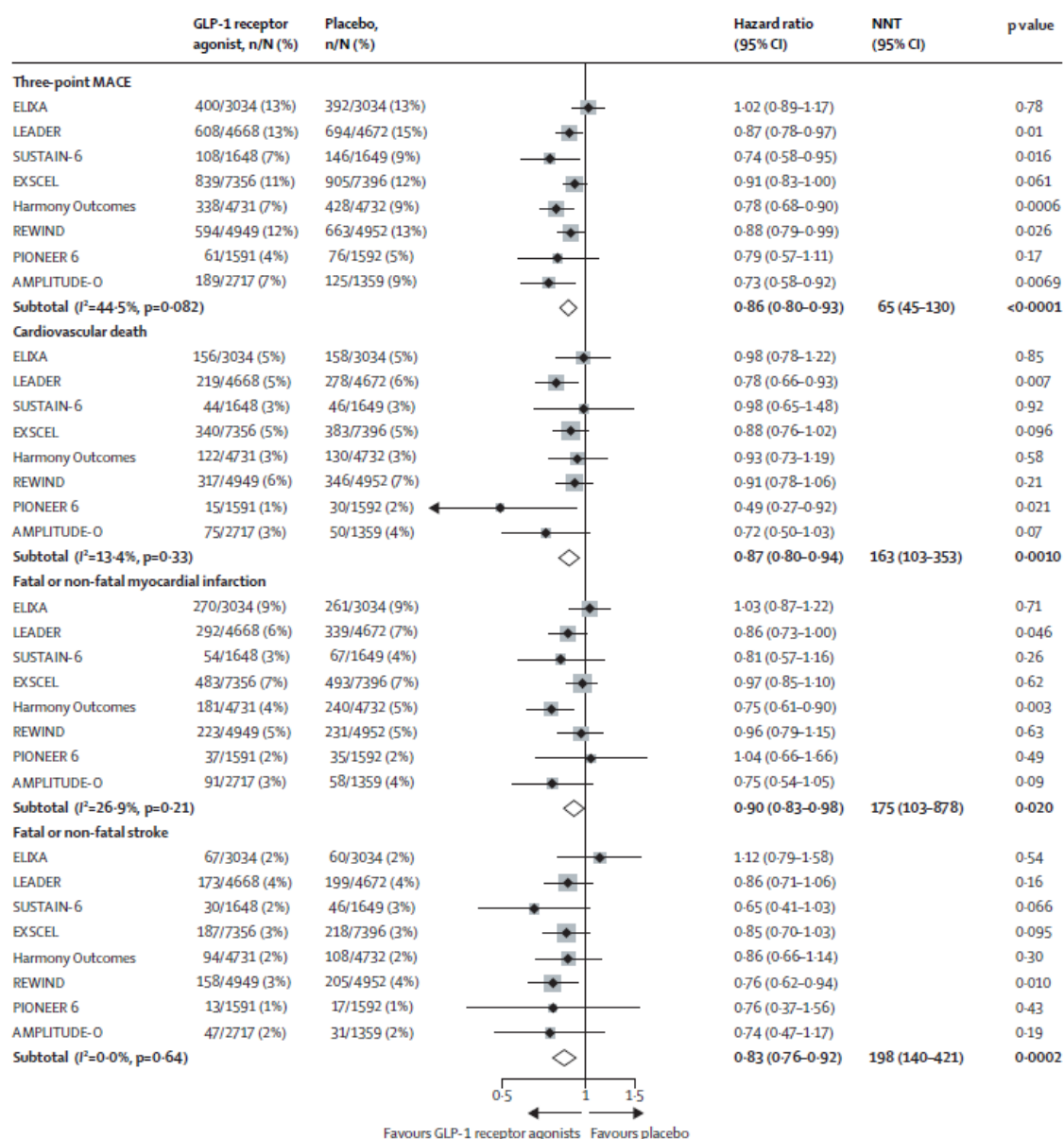


Fig. 1612: Metaanálisis llevado a cabo por Sattar et al. donde se muestran los Hazard ratio de los distintos estudios sobre efectos cardiovasculares de los agonistas GLP-1, así como el general de toda la familia de fármacos en su conjunto. Puede comprobarse como reducen el riesgo de MACE en global, así como cada componente en particular. Estudio ELIXA: lisixenatida; LEADER: liraglutida; SUSTAIN-6: semaglutida inyectable; EXSCEL: exenatida de liberación prolongada; Harmony Outcomes: albiglutida; REWIND: dulaglutida; PIONEER-6: semaglutida oral; AMPLITUDE-O: efpeglenatida (un derivado de la exendina-4 que actúa como agonista GLP-1 de acción inmediata). Imagen obtenida de [42].

En cuanto a las complicaciones vasculares de la diabetes, los agonistas GLP-1 son capaces de disminuir las macrovasculares debido a su alta potencia hipoglucemiante. En lo referente a las microvasculares, se ha comprobado que retrasan la aparición de la nefropatía, pero no influyen en la progresión de la retinopatía (ver Fig. 17).^{[24] [41]}

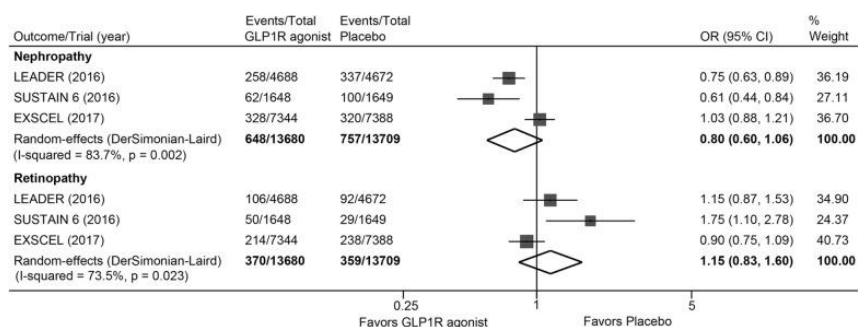


Fig. 1713: en los resultados de este metaanálisis puede comprobarse que los agonistas GLP-1 son superiores al placebo en retrasar la aparición de nefropatía diabética pero no tienen influencia sobre la retinopatía. Imagen obtenida de [41].

7. EFECTOS RENALES

La enfermedad renal crónica (ERC) es una complicación microvascular habitual de la DM II. El riesgo de desarrollarla es mayor cuanto mayor sea el tiempo de evolución de la enfermedad. Por ello, según las recomendaciones de la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) y de la ADA (American Diabetes Association), todo paciente con DM II debe tratarse con bloqueantes del eje renina-angiotensina-aldosterona (iRAAs), como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), o con iSGLT-2. También se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). En caso de no responder o no tolerar los iSGLT-2 se recomienda el uso de agonistas GLP-1 de acción prolongada como antidiabéticos de segunda línea debido a sus beneficios cardiovasculares y a que son capaces de enlentecer la progresión de la ERC. La explicación a estos efectos reside en que son capaces de mejorar los objetivos de control glucémico, el peso corporal y los ya mencionados efectos sobre el riesgo cardiovascular. Sin embargo, estos factores no explican el beneficio sobre la función renal en su totalidad. El principal mecanismo propuesto es la reducción de la macroalbuminuria, en concreto, son capaces de reducirla en un 21% (Hazard ratio de 0,79). Además, también son capaces de reducir la progresión de la ERC, el tiempo hasta la diálisis y la muerte de causa renal (todos ellos explicables por la disminución de la macroalbuminuria). Otros efectos propuestos serían los antioxidantes (disminución de las ROS) y potencialmente antiinflamatorios. [24][43]

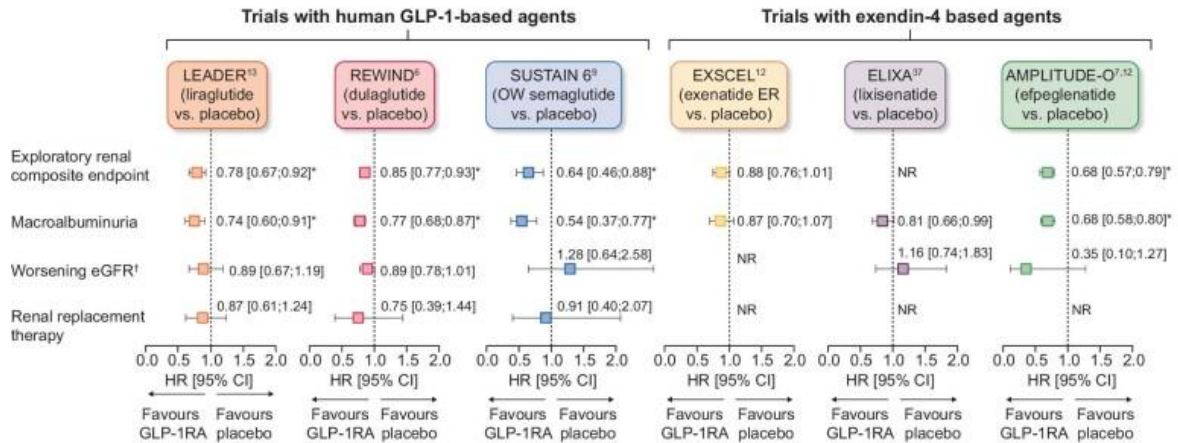


Fig. 1814: Datos de distintos estudios que muestran como los agonistas GLP-1 de acción prolongada son superiores al placebo en la reducción de la macroalbuminuria, la progresión de la ERC y la muerte de causa renal. Imagen obtenida de [43].

A pesar de los datos referentes al beneficio renal obtenidos en diferentes estudios sobre beneficios cardiovasculares y/o metabólicos de los agonistas GLP-1, no existen aún estudios en pacientes con ERC establecida. El primero será el estudio FLOW (ClinicalTrials.gov, NCT03819153) [43], donde se comparará semaglutida inyectable (Ozempic®) con placebo en pacientes con DM II y ERC que están en tratamiento habitual de la diabetes con metformina, insulina o iSGLT-2; y de la ERC con iRAAs. Los resultados se esperan para finales de 2024.

8. EFECTOS ADVERSOS

Los agonistas GLP-1 son fármacos muy seguros con pocos efectos adversos. La gran mayoría de ellos son compartidos entre todos los fármacos de la familia, aunque existen algunas diferencias. Los más comunes son los gastrointestinales, más concretamente náuseas, vómitos y diarrea. Además, todos salvo la semaglutida oral son inyectables y por lo tanto pueden producir reacciones locales en el punto de inyección. También son posibles las reacciones alérgicas a los componentes que en casos graves podrían provocar anafilaxia por lo que la alergia a alguno de sus componentes supone una contraindicación para la administración. Los efectos adversos descritos más relevantes son:

- **Hipoglucemia** [44]: al ser fármacos hipoglucemiantes, existe la posibilidad de que provoquen hipoglucemias, definidas como un descenso de la glucemia plasmática por debajo de 70 mg/dL. Sin embargo, el mecanismo hipoglucemiante de los agonistas GLP-1 es glucemia-dependiente, de tal modo que el efecto desaparece ante una hipoglucemia. De este modo, esta complicación es excepcional si los fármacos se usan en monoterapia (la incidencia no difiere de la del placebo en estudios aleatorizados como el SUSTAIN 6). El principal riesgo de hipoglucemia viene con la terapia combinada con otros antidiabéticos o insulinas. Aquellos con mayor riesgo son las sulfonilureas. Las recomendaciones

dictan que una correcta escalada de dosis del agonista GLP-1 es necesaria en pacientes en tratamiento concomitante con insulinas u otros antidiabéticos, y que la dosis de sulfonilureas debe disminuirse antes de añadir el fármaco.

- **Gastrointestinales** ^[44]: se presentan en un porcentaje elevado de pacientes y suponen la mayoría de los efectos adversos de los agonistas GLP-1. Los más habituales son náuseas, vómitos y diarrea. De acuerdo con los datos obtenidos en los estudios realizados con semaglutida oral, la frecuencia es de un 5,1-23,2% de náuseas (frente a un 5,6-7,1% con placebo), 2,9-9,9% de vómitos (frente a un 2,2-3,8% con placebo) y un 5,1-15% de diarrea (frente a un 2,2-8% con placebo). En posteriores estudios se ha comparado la incidencia de dichos efectos entre la semaglutida oral e inyectable no obteniendo diferencias significativas. Además, se ha objetivado que la frecuencia de estos efectos es mayor cuanto mayor sea la dosis. Por este motivo, con el objetivo de reducirlos al máximo, se propone una adecuada escalada de dosis durante las primeras semanas de tratamiento individualizada para cada tipo de agonista GLP-1 (ver sección 3.2). Otros modos de disminuir la incidencia y/o la intensidad de estos efectos son reducir la velocidad, así como la cantidad de las ingestas, detenerlas al notar la sensación de saciedad y evitar alimentos ricos en grasas. El uso de antieméticos para disminuir las náuseas y vómitos también es posible.

Estos efectos aparecen a menudo en las primeras semanas de tratamiento (primeras 8-12 semanas para semaglutida y primeras 2 para liraglutida) y a menudo van desapareciendo a lo largo de los meses posteriores (ver Fig. 19). A pesar de ello, continúan siendo la principal causa de abandono del tratamiento.

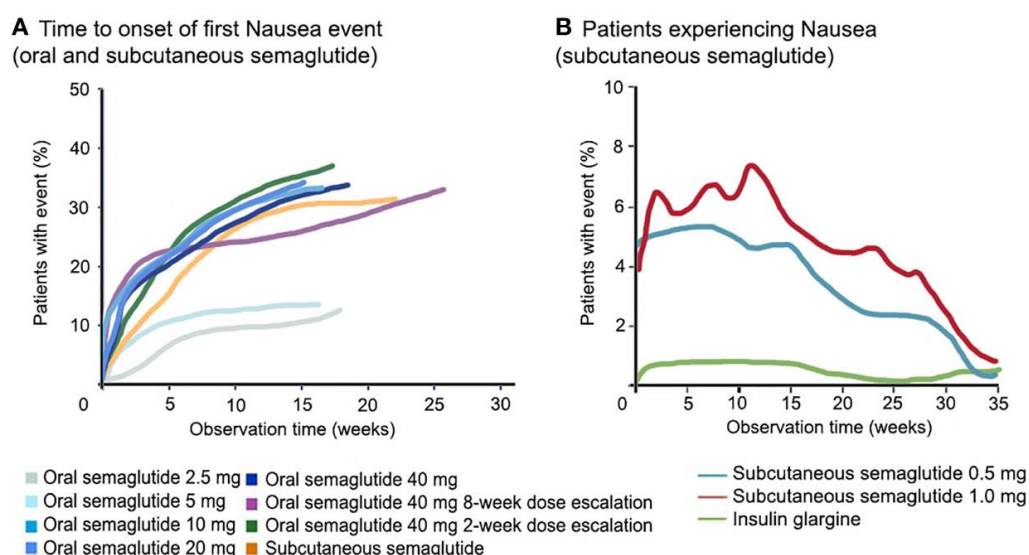


Fig. 1915: Tiempo hasta la aparición de los efectos adversos GI (más concretamente de las náuseas) en tratamiento con distintas dosis de semaglutida oral y subcutánea (gráfico izquierdo). Nótese que la media de aparición se encuentra entre 8 y 12 semanas. En el gráfico derecho se aprecia el tiempo hasta la desaparición de las náuseas con semaglutida subcutánea a distintas dosis y de insulina glargina (línea verde). Figura obtenida de [44].

Los mecanismos de generación de estos efectos no se conocen con exactitud, pero se hipotetiza que podría relacionarse con sus efectos ralentizadores del vaciado gástrico y del tránsito intestinal, así como con acciones sobre receptores

en el sistema nervioso central. A pesar de ser efectos no deseados, sí que es cierto que las náuseas, vómitos y diarrea contribuyen a la pérdida de peso por lo que se hipotetiza que su presencia se asocia a un mejor alcance de dichos objetivos.

- **Pancreáticos (pancreatitis y cáncer de páncreas)** ^{[44][45]}: desde la aprobación de los agonistas de GLP-1, estos han sido asociados con un aumento en la incidencia de pancreatitis y de cáncer de páncreas. Sin embargo, en ningún estudio aleatorizado se han obtenido diferencias significativas en la incidencia de estos efectos entre el grupo experimental y el control. Además, en todos los estudios realizados para el estudio de los efectos cardiovasculares de estos fármacos, se ha obtenido el mismo resultado. De hecho, en un metaanálisis que incluye todos estos estudios se concluyó que el Hazard ratio de pancreatitis de los agonistas GLP-1 es de 1,05 (intervalo de confianza al 95% 0,78-1,40) y de 1,12 para el cáncer de páncreas (IC 95% 0,77-1,63).

Sin embargo, los agonistas GLP-1 producen un aumento asintomático de la lipasa y la amilasa. El mecanismo no está bien descrito, pero en numerosos estudios se ha concluido que dicho aumento no repercute en alteraciones de la funcionalidad del páncreas endocrino ni exocrino, ni tampoco en cambios en las imágenes obtenidas por resonancia magnética. Por tanto, puede concluirse que no existe suficiente evidencia para confirmar que estos fármacos aumenten el riesgo de efectos adversos pancreáticos.

- **Cáncer de tiroides** ^[44]: en modelos animales se ha identificado una presencia abundante de receptores de GLP-1 en las células C parafoliculares del tiroides, secretoras de calcitonina. Una hiperestimulación mantenida de dichos receptores conduce a una hiperexpresión del gen de la calcitonina y a una hiperproliferación de dichas células aumentando la incidencia de adenomas y carcinomas medulares de tiroides (CMT). Sin embargo, en primates o humanos no se ha podido demostrar una presencia significativa de dichos receptores en las células C parafoliculares. Además, en ninguno de los estudios realizados hasta el momento se han obtenido diferencias significativas entre el grupo experimental y el placebo. De tal modo que no se dispone de suficiente evidencia para confirmar el aumento del riesgo de CMT, aunque se prefiere evitar el uso de los agonistas GLP-1 en pacientes con historia familiar o personal de CMT y en aquellos con MEN (síndrome de neoplasias endocrinas múltiples) tipo 2 hasta que salgan estudios con resultados concluyentes.
- **Colecistitis** ^{[44][46]}: la incidencia aumenta con el tratamiento con agonistas GLP-1. Recientes metaanálisis apuntan a un aumento del 28% del riesgo de coledolitiasis. El aumento en la incidencia de colecistitis parece ser similar. Sin embargo, hasta la fecha ninguno de estos eventos ha resultado mortal. Los mecanismos son desconocidos y probablemente sean mixtos, aunque existen dos principales hipótesis:
 - Disminución de la motilidad de la vesícula biliar, lo que favorece la acumulación de barro biliar y la formación de cálculos. Además, en algunos modelos con exenatida se objetivó una peor respuesta al estímulo de la colecistoquinina sobre el vaciado de la vesícula.
 - Cambios en la composición de la bilis que resultan en una bilis mucho más concentrada donde es más sencillo que precipiten los cristales y favorece la formación de cálculos.

- **Reacciones locales en el punto de inyección** ^[44]: solo aplicable para las formulaciones inyectables. Al igual que todos los fármacos con la misma vía de administración, las inyecciones pueden provocar induración, eritema, dolor o hematomas en un pequeño porcentaje de pacientes. No se ha detectado una incidencia diferente de estas reacciones con los agonistas GLP-1 en contraste con todos los otros fármacos inyectables.

9. **PERSPECTIVA ACTUAL**

A fecha de realización de este trabajo los agonistas GLP-1 resultan fármacos muy prometedores en el campo de la DM II, la obesidad, el control de los factores de riesgo cardiovascular, así como en campos aún bajo investigación. Sin embargo, no son la elección de primera línea en ningún caso. Ello es debido a la escasa experiencia clínica de la que se dispone (ya que han sido aprobados muy recientemente) y a su elevado coste. Por ejemplo, el precio de Ozempic® supera los 120€ y el de Saxenda® los 180€. Es posible que, si estos fármacos estuviesen financiados por el Sistema Nacional de Salud, pasasen a ser de primera elección dados sus impresionantes resultados.

10. **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera expresar mi más sincera gratitud a mi tutora, Maria Fuencisla Pilar, por su inestimable ayuda y su disponibilidad sin la cual la realización de este trabajo no hubiese sido posible.

De igual manera le agradezco a mi familia por su apoyo incondicional y constante durante todos estos años de estudio.

11. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Monroy I, Piedra León M. Diabetes mellitus. In: Introducción a la práctica clínica. José A. Riancho Moral. 2nd ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014. p. 390–5.
2. Mendoza Romo MÁ, Padrón Salas A, Cossío Torres PE, Soria Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. Rev Panam Salud Publica. 2017 Nov 30;41: e103. Spanish. doi: 10.26633/RPSP.2017.103. PMID: 31384252; PMCID: PMC6645285.
3. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Apr 21; 14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521. PMID: 37152942; PMCID: PMC10161731.
4. Rang HP, Dale MM. Farmacología: Rang y dale. 9th ed. Barcelona, España: Elsevier España; 2020.
5. Couzin-Frankel J. Science's 2023 breakthrough of the year: Obesity meets its match [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 9]. Available from: <https://www.science.org/content/article/breakthrough-of-the-year-2023>
6. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021 Feb;22(2):142-158. doi: 10.1038/s41580-020-00317-7. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33398164; PMCID: PMC8115730.

7. Leyva M, Rodríguez Y, Rodríguez R, Niño S. Mecanismos moleculares de la secreción de insulina. Scielo [Internet]. 2020 [Citado el 8 de enero de 2024]. Vol.24 nº2 Holguín abr-jun 2020. Epub 01-Jun-2020. Disponible en: [Mecanismos moleculares de la secreción de insulina \(sld.cu\)](#)
8. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018; 20:5–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13129>
9. Dehestani B, Stratford NR, le Roux CW. Amylin as a Future Obesity Treatment. J Obes Metab Syndr. 2021 Dec 30;30(4):320-325. doi: 10.7570/jomes21071. PMID: 34929674; PMCID: PMC8735818.
10. Chen W, Binbin G, Lidan S, Qiang Z, Jing H. Evolution of peptide YY analogs for the management of type 2 diabetes and obesity. Bioorg Chem. 2023 Nov; 140:106808. doi: 10.1016/j.bioorg.2023.106808. Epub 2023 Aug 26. PMID: 37666110.
11. Rehfeld JF. Cholecystokinin and the hormone concept. Endocr Connect. 2021 Mar;10(3): R139-R150. doi: 10.1530/EC-21-0025. PMID: 33640870; PMCID: PMC8052576.
12. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. Nat Rev Endocrinol. 2017 Jun;13(6):338-351. doi: 10.1038/nrendo.2016.222. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28232667; PMCID: PMC8904083.
13. Jastreboff AM, Kushner RF. New Frontiers in Obesity Treatment: GLP-1 and Nascent Nutrient-Stimulated Hormone-Based Therapeutics. Annu Rev Med. 2023 Jan 27; 74:125-139. doi: 10.1146/annurev-med-043021-014919. PMID: 36706749.
14. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información de Medicamentos) [sede web]. Ficha técnica de Byetta®. Actualizada 22 de julio de 2016. Disponible en: [:: CIMA :: FICHA TECNICA BYETTA 5 MICROGRAMOS SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA \(aemps.es\)](#)
15. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información de Medicamentos) [sede web]. Ficha técnica de Lyxumia®. Actualizada 18 de septiembre de 2017. Disponible en: [:: CIMA :: FICHA TECNICA LYXUMIA 20 MICROGRAMOS SOLUCION INYECTABLE \(aemps.es\)](#)
16. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información de Medicamentos) [sede web]. Ficha técnica de Bydureon®. Actualizada 18 de febrero de 2016. Disponible en: [:: CIMA :: FICHA TECNICA BYDUREON 2 MG POLVO Y DISOLVENTE PARA SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA EN PLUMA PRECARGADA \(aemps.es\)](#)
17. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información de Medicamentos) [sede web]. Ficha técnica de Victoza®. Actualizada 11 de abril de 2014. Disponible en: [:: CIMA :: FICHA TECNICA VICTOZA 6 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA \(aemps.es\)](#)
18. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información de Medicamentos) [sede web]. Ficha técnica de

[FICHA TECNICA MOUNJARO 12,5 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA \(aemps.es\)](#)

30. Dutta P, Kumar Y, Babu AT, Giri Ravindran S, Salam A, Rai B, Baskar A, Dhawan A, Jomy M. Tirzepatide: A Promising Drug for Type 2 Diabetes and Beyond. *Cureus*. 2023 May 1;15(5):e38379. doi: 10.7759/cureus.38379. PMID: 37265914; PMCID: PMC10231274.
31. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31542292.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S158–S178. <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>
33. Gabery, S., Salinas, C.G., Paulsen, S.J., Ahnfelt-Ronne, J., Alanentalo, T., Baquero, A.F., et al., 2020. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight* 5 epub Mar 26, 2020.
34. Meneses, L.F., Martí, A.A. and Alejos, S.C. 2018 *Tratamiento de la obesidad, Clínic Barcelona*. (Accessed: 20 May 2024). Available at: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/obesidad/tratamiento>
35. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información de Medicamentos) [sede web]. Ficha técnica de Orlistat Aurovitas®. Actualizada 28 de marzo de 2014. Disponible en: [78603 ft.pdf \(aemps.es\)](#)
36. Rubio, M.A. (2014) *Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: A la espera de la llegada del mirlo blanco*, *Endocrinología y Nutrición*. Available at: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-tratamientofarmacologico-obesidad-europa-espera-S1575092214002642> (Accessed: 20 May 2024).
37. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). CIMA (Centro de Información de Medicamentos) [sede web]. Ficha técnica de Mysimba®. Actualizada 16 de enero de 2020. Disponible en: [:: CIMA :: FICHA TECNICA MYSIMBA 8 MG/90 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA \(aemps.es\)](#)
38. Lee PC, Lim CH, Asokkumar R, Chua MWJ. Current treatment landscape for obesity in Singapore. *Singapore Med J*. 2023 Mar;64(3):172-181. doi: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-216. PMID: 36876623; PMCID: PMC10071854.
39. Lingvay, I., Agarwal, S. A revolution in obesity treatment. *Nat Med* 29, 2406–2408, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02538-7>
40. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, Rubino DM, Garvey WT; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Aug

- 26;402(10403):705-719. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385278.
41. Zhang X, Shao F, Zhu L, Ze Y, Zhu D, Bi Y. Cardiovascular and microvascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials with trial sequential analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018 Sep 17;19(1):58. doi: 10.1186/s40360-018-0246-x. PMID: 30223891; PMCID: PMC6142638.
 42. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, Lam CSP, Lopes RD, McMurray JJV, Pratley RE, Rosenstock J, Gerstein HC. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Oct;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34425083.
 43. Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, Bosch-Traberg H, Gislum M, Gough SCL, Idorn T, Lawson J, Mahaffey KW, Mann JFE, Mersebach H, Perkovic V, Tuttle K, Pratley R. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Aug 31;38(9):2041-2051. doi: 10.1093/ndt/gfad009. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Mar 27;39(4):724. PMID: 36651820; PMCID: PMC10469096.
 44. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 7;12:645563. doi: 10.3389/fendo.2021.645563. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 10;12:786732. PMID: 34305810; PMCID: PMC8294388.
 45. Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 Receptor Agonists and Pancreatic Safety Concerns in Type 2 Diabetic Patients: Data From Cardiovascular Outcome Trials. *Endocrine* 2020 68:518–25. doi: 10.1007/s12020-020-02223-6
 46. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Cholelithiasis in Patients Treated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2020 161:108087. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108087