

FARMACÉUTICO:
MÁS ALLÁ DE UNA RECETA



SEMANA DEL FARMACÉUTICO
14 AL 20 DE ABRIL DE 2024

Además de Perder Peso: Descubre los Secretos, Beneficios y Riesgos de *Semaglutide, Tirzepatide y Liraglutide*

Rodney Colón- Vazquez, PharmD, BCPS
Frances M. Colón Pratts, PharmD, CDCES
Jorge M. Reyes Colón, PharmDc 2024
Wilmarie Vázquez-Ramos, PharmDc 2024
Angelica Sanjurjo, PharmDc 2025
Adriana Rivera, PharmDc 2025

Presentadores

Rodney E. Colón Vázquez, PharmD, BCPS

- Profesor en el Colegio de Farmacia de Barry and Judy Silverman de la Universidad de Nova Southeastern
- Práctica: Medicina Interna, Transición de Cuidado y Farmacia de Comunidad

Frances Colón Pratts, PharmD, CDCES

- Profesora en el Colegio de Farmacia de Barry and Judy Silverman de la Universidad de Nova Southeastern
- Práctica: Cuidado Ambulatorio y Diabetes

Objetivos

- Definir el péptido similar al glucagón uno (GLP1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP) y explicar su función fisiológica.
- Discutir la evidencia científica que respalda la aplicación de miméticos de incretina en enfermedades específicas.
- Enumerar los posibles efectos secundarios o reacciones adversas asociadas con los agonistas del receptor de GLP1 y GIP (GLP1/ GIP RA) y describir las estrategias de manejo.
- Diferenciar entre varias formulaciones GLP1/GIP RA y proporcionar puntos de consejería para cada uno.



Introducción



Existen varios agonistas de los receptores de GLP-1 y un agonista de los receptores de GLP-1 y GIP disponibles en los Estados Unidos.

Los mismos han sido aprobados para el manejo de la diabetes tipo 2 (T2D) y algunos para el manejo de peso por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

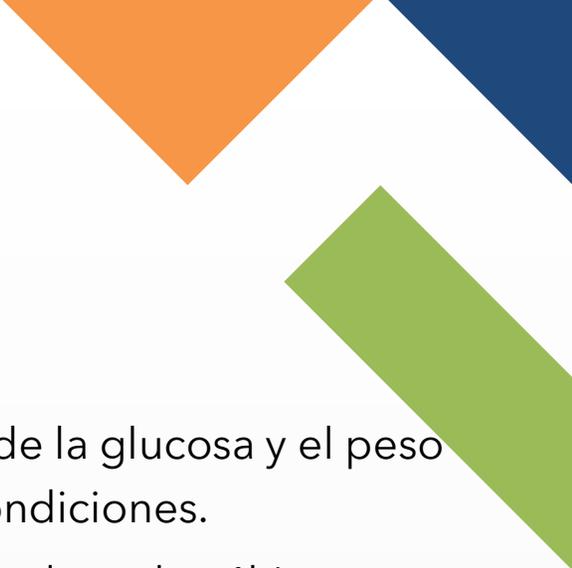
La diabetes y la obesidad representan un importante problema de salud pública.

En Puerto Rico, para el 2022, se estimó que en la población adulta el¹:

- 17.7% padecía diabetes
- 70.7% estaba afectada por el sobrepeso (36.6%) y la obesidad (34.1%)

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Population Health. BRFSS Prevalence & Trends Data [online]. Accessed on Abr. 11, 2024. Available at: <https://www.cdc.gov/brfss/brfssprevalence/>.

Introducción



Nueva evidencia sugiere que estos medicamentos además del manejo de la glucosa y el peso tienen un impacto positivo en el control de factores de riesgos u otras condiciones.

La utilización y la popularidad de los miméticos de incretinas ha aumentado en los últimos años.

- El público en general está observando un aumento dramático en la promoción de estos agentes en las redes sociales, revistas, televisión, entre otros.
- Las prescripciones de semaglutide se han multiplicado por 40 veces en los últimos cinco años.¹
- Se estima que 1 de cada 60 estadounidenses se le recetó el semaglutide en 2023.¹

1. Collin S. Weight-loss injectables enjoy exploding popularity among the 2 in 3 American adults who are overweight or obese. Pharmacy Today. March 2024. 22-24.

Introducción

Como contraparte, estos medicamentos no están exentos de causar efectos adversos y poseen precauciones que deben considerarse al analizar quiénes son candidatos para su uso.

Comprender el funcionamiento de los agonistas de los receptores de GLP1 y GIP es esencial para que el equipo de farmacia pueda optimizar la utilización, la seguridad y los resultados en el tratamiento de los pacientes.

Esta educación continua se enfoca en tres agentes específicos:

- Liraglutide
- Semaglutide
- Tirzepatide

¿Qué es el GLP-1 y GIP?

Péptido similar al glucagón uno (GLP-1) ^{1,2}

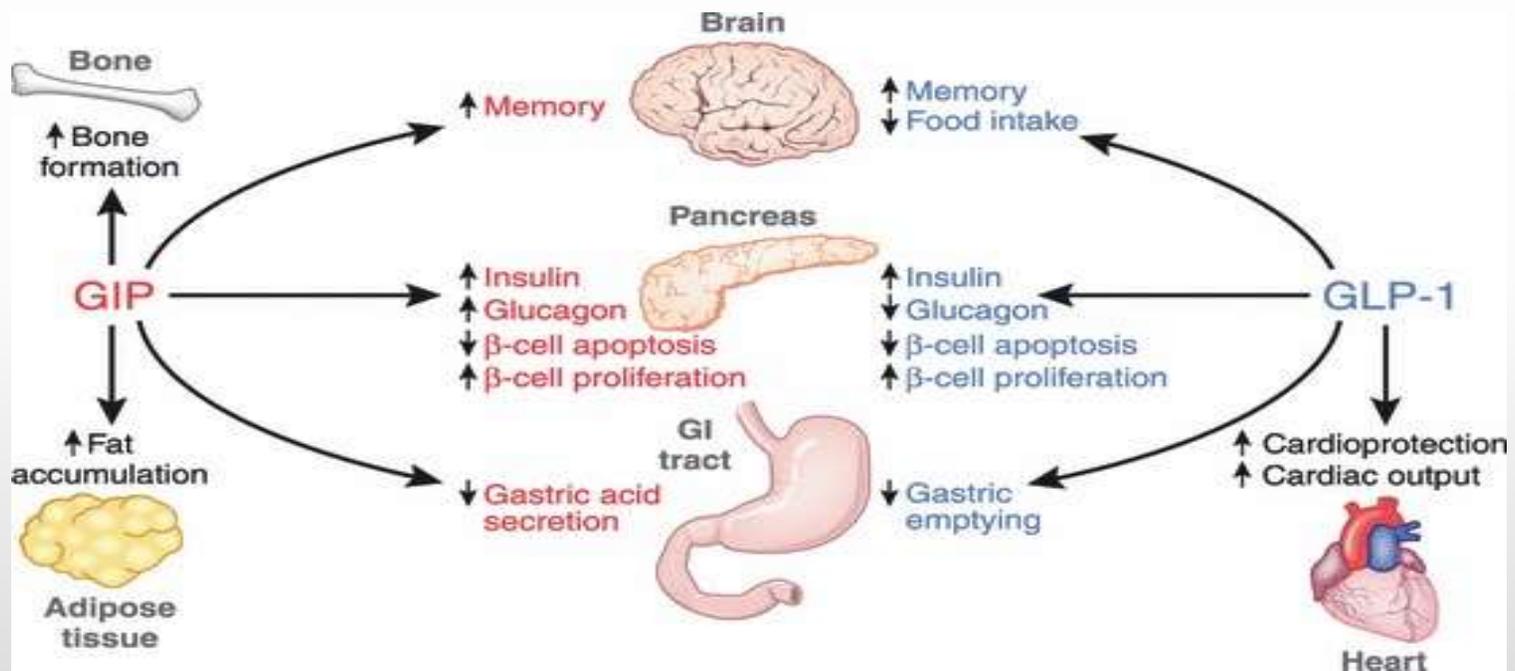
- Es una hormona perteneciente a la familia de las incretinas
- Secretada por las células del intestino en respuesta a la presencia de comida
- Aumenta la liberación de insulina por el páncreas, en la presencia de glucosa
- Retrasa el vaciado gástrico
- Inhibe la secreción de glucagón
- Produce una sensación de saciedad

Péptido inhibidor gástrico (GIP) ³

- Es una hormona perteneciente a la familia de las incretinas
- Secretada por las células del intestino en respuesta a la presencia de comida
- Aumenta la liberación de insulina por el páncreas, en la presencia de glucosa
- También llamado polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa

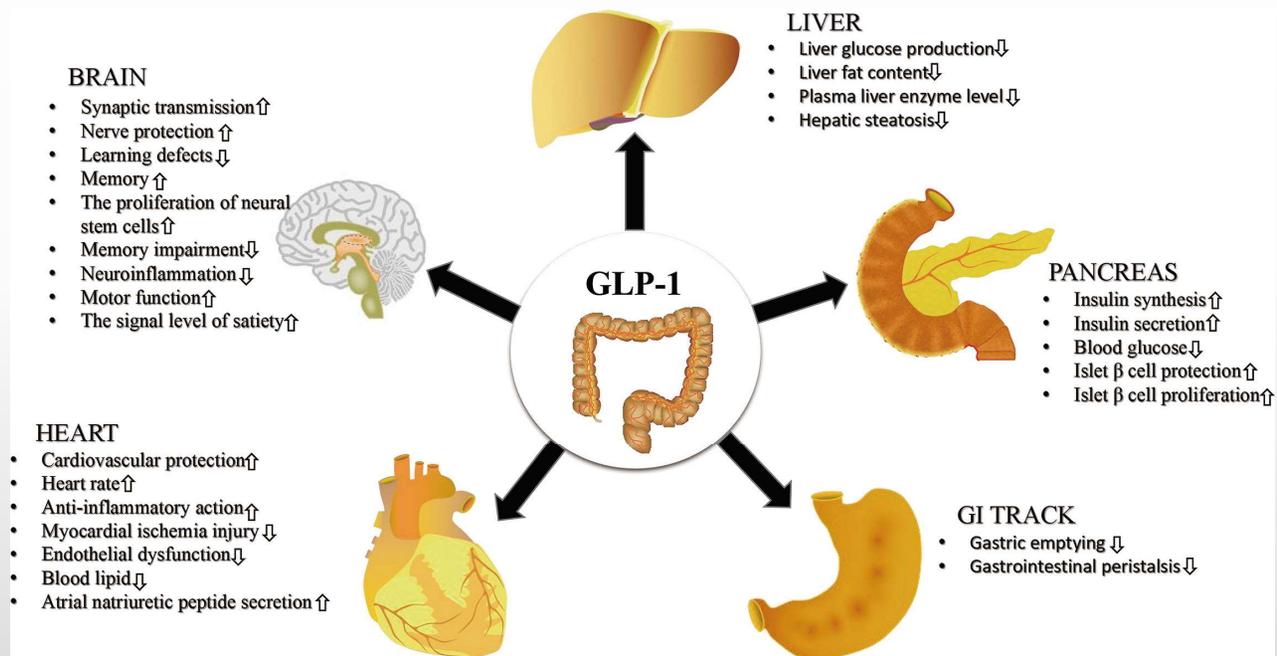
1. Trujillo J, & Haines S Diabetes mellitus. DiPiro J.T., & Yee G.C., & Haines S.T., & Nolin T.D., & Ellingrod V.L., & Posey L(Eds.), [publicationyear2] *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th Edition*. McGraw Hill.
2. Pancreatic hormones, antidiabetic drugs, & glucagon. Katzung B.G., & Kruidering-Hall M, & Tuan R, & Vanderah T.W., & Trevor A.J.(Eds.), [publicationyear2] *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 13e*. McGraw-Hill Education.
3. Seino, Y., Fukushima, M., & Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of diabetes investigation, 1(1-2)*, 8-23. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x>

Mecanismo de acción



1. Seino, Y., Fukushima, M., & Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of diabetes investigation*, 1(1-2), 8-23. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x>

Mecanismo de acción



Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:721135. Published 2021 Aug 23. doi:10.3389/fendo.2021.721135

Tabla: Agonistas de los receptores de GLP-1 y GLP-1/GIP dual disponibles en los Estados Unidos (Abril 2024) indicados para el Manejo de Diabetes

	Exenatide LI (Byetta®)	Exenatide LE (Bydureon®)	Liraglutide (Victoza®)	Dulaglutide (Trulicity®)	Semaglutide (Ozempic®)	Semaglutide Oral (Rybelsus®)	Tirzepatide (Mounjaro®)
Receptor que Agoniza	GLP1	GLP1	GLP1	GLP1	GLP1	GLP1	GLP1 & GIP
Clasificación	Corta Acción	Larga Acción	Larga Acción	Larga Acción	Larga Acción	Larga Acción	Larga Acción
Frecuencia de Administración	Dos veces al día	Semanal	Diariamente	Semanal	Semanal	Diariamente	Semanal
Dosis	5 y 10mcg	2mg	0.6, 1.2 y 1.8mg	0.75, 1.5, 3 y 4.5mg	0.25, 0.5, 1 y 2 mg	3, 7 y 14mg	2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 y 15mg
Presentación	Bolígrafo de dosis múltiples	Bolígrafo de un solo uso	Bolígrafo de dosis múltiples	Bolígrafo de un solo uso	Bolígrafo de un solo uso	Tableta	Bolígrafo de un solo uso
Ruta de Administración	SC	SC	SC	SC	SC	Oral	SC
Lámina							

Abreviaturas: GLP: péptido similar al glucagón uno, GIP: péptido inhibidor gástrico, LI: liberación inmediata, LE: liberación extendida, mcg: microgramos, mg: miligramos, SC: subcutáneo

GLP-1 y GLP-1/GIP para el manejo de la diabetes

Agonistas del Receptor de GLP-1 y GIP elegidos aprobados por la FDA para el manejo de diabetes

Nombre	Dosis	Precios (AWP)	Fecha de aprobación por la FDA
Liraglutide (Victoza®)	Dosis inicial: 0.6mg SC diario Dosis máxima: 1.8mg SC diario	\$108.70 por ml (por bolígrafo de 3ml)	Enero 2010
Semaglutide (Ozempic®)	Dosis inicial: 0.25mg SC semanal Dosis máxima: 2.0mg SC semanal	\$387.41 por ml (por bolígrafo de 3ml)	Junio 2021
Tirzepatide (Mounjaro®)	Dosis inicial: 2.5mg SC semanal Dosis máxima: 15mg SC semanal	\$320.72 por bolígrafo	Mayo 2022

Abreviaturas: SC: subcutáneo, mg: miligramos, AWP: precio promedio al por mayor, FDA: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos

¿Cuándo utilizar un agonista del receptor de GLP-1 o GIP para el manejo de diabetes?

Adjunto con cambios en estilo de vida, pueden ser utilizado en pacientes diabéticos:

- Para el control glicémico si la hemoglobina glicosilada (A1C) \geq 1.5% por encima de la meta
- Si el objetivo es:
 - Disminuir eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o en alto riesgo de ellos
 - Manejo del peso en aquellos con obesidad o sobrepeso
 - Evitar hipoglicemia

Pueden utilizarse como monoterapia o junto a otros medicamentos para el manejo de la glucosa.

- Se deben evitar en conjunto con inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4I) como sitagliptin, saxagliptin, linagliptin y alogliptin.

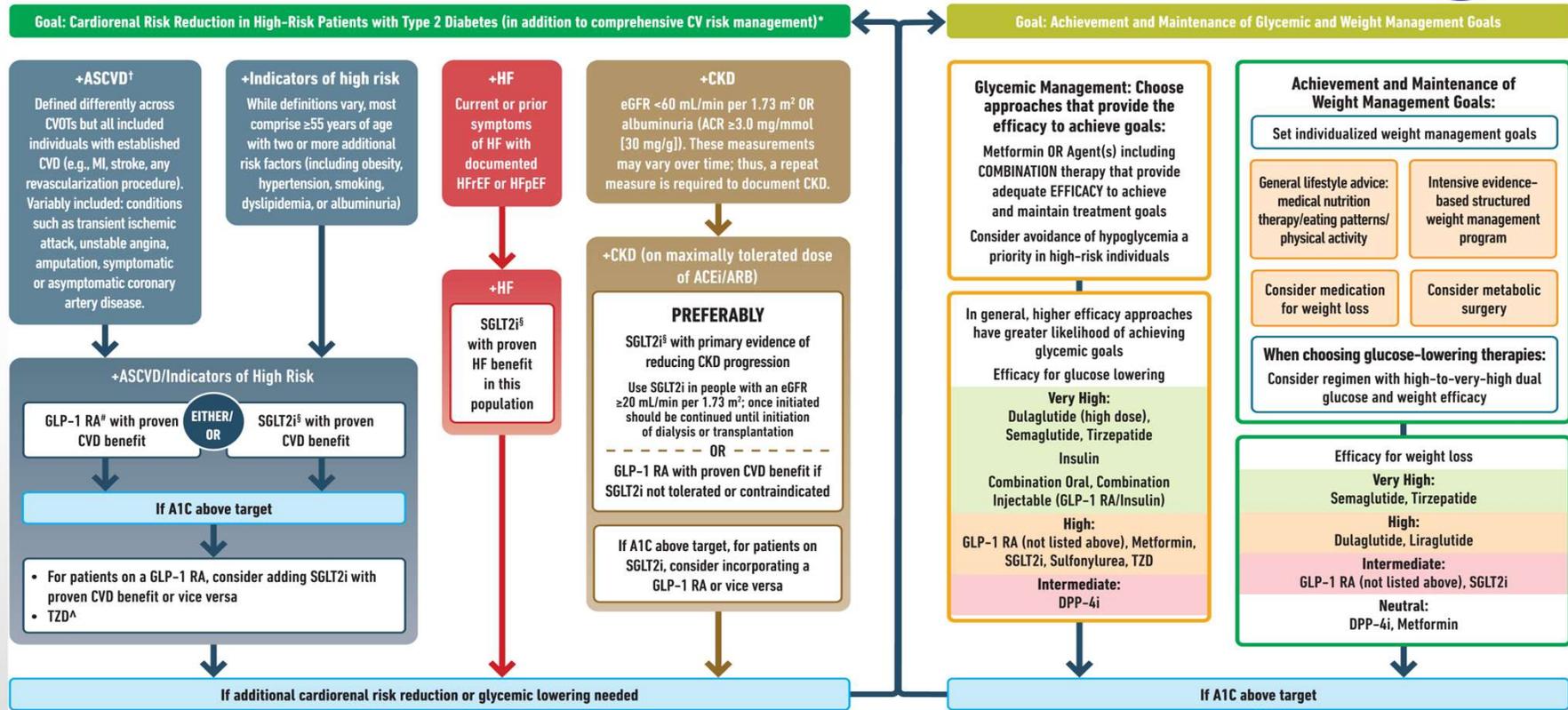
Efectos de los Agonistas del Receptor GLP-1 y GLP-1/GIP en A1C

Nombre	Resultados
Liraglutide¹	Semana 26, A1C disminuyó 0.7% con 0.6mg (p<0.0001) Semana 26, A1C disminuyó 1.0% con 1.2 y 1.8mg (p<0.0001)
Semaglutide^{2,4}	Semana 30, A1C disminuyó -1.45% con 0.5mg (95% CI -1.65 a -1.26) Semana 30, A1C disminuyó -1.55% con 1.0mg (95% CI -1.74 a -1.36) Semana 30, A1C disminuyó -0.02% con placebo (95% CI -0.23 a -0.18) Semana 40, A1C disminuyó -2.2% con 2mg (p=0.0003)
Tirzepatide³	Semana 40, A1C disminuyó -1.87 con 5mg (p<0.0001) Semana 40, A1C disminuyó -1.89 con 10mg (p<0.0001) Semana 40, A1C disminuyó -2.07 con 15 mg (p<0.0001)

1. Neumiller JJ, Sonnett TE, Wood LD, Setter SM, Campbell RK. Pharmacology, efficacy and safety of liraglutide in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:215-226. Published 2010 Jul 14.
2. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251-260. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X
3. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2021 Jul 17;398(10296):212]. *Lancet.* 2021;398(10295):143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
4. Frías JP, Auerbach P, Bajaj HS, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomized, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):563-574. doi:10.1016/S2213-8587(21)00174-1

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ‡ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HFrEF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Identify barriers to goals:

- Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals
- Consider technology (e.g., diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact achievement of goals

	Efficacy ¹	Hypoglycemia	Weight change ²	CV effects		Renal effects		Oral/SQ	Cost	Clinical considerations
				Effect on MACE	HF	Progression of DKD	Dosing/use considerations*			
GLP-1 RAs	High to very high	No	Loss (intermediate to very high)	Benefit: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ) Neutral: exenatide once weekly, lixisenatide	Neutral	Benefit for renal endpoints in CVOTs, driven by albuminuria outcomes: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ)	<ul style="list-style-type: none"> See labels for renal dose considerations of individual agents No dose adjustment for dulaglutide, liraglutide, semaglutide Monitor renal function when initiating or escalating doses in patients with renal impairment reporting severe adverse GI reactions 	SQ; oral (semaglutide)	High	<ul style="list-style-type: none"> Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide) Counsel patients on potential for GI side effects and their typically temporary nature; provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for patients experiencing GI challenges Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected Evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected
GIP and GLP-1 RA	Very high	No	Loss (very high)	Under investigation	Under investigation	Under investigation	<ul style="list-style-type: none"> See label for renal dose considerations No dose adjustment Monitor renal function when initiating or escalating doses in patients with renal impairment reporting severe adverse GI reactions 	SQ	High	<ul style="list-style-type: none"> Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined Counsel patients on potential for GI side effects and their typically temporary nature; provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for patients experiencing GI challenges Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected Evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-S157. doi:10.2337/dc23-S009

GLP-1 y GLP-1/GIP para el manejo de pérdida de peso

Agonistas de los Receptores GLP-1 y GIP aprobados por la FDA para el manejo de peso

Nombre	Dosis	Presentación	Precio (AWP)	Fecha de aprobación por la FDA
Liraglutide (Saxenda®)	Dosis Inicial: 0.6mg SC diario Dosis máxima: 3mg SC diario	Bolígrafo de uso múltiples	\$107.92 por ml (3ml por bolígrafo)	Diciembre 2014
Semaglutide (Wegovy®)	Dosis Inicial: 0.25mg SC semanal Dosis máxima: 2.4mg SC semanal	Bolígrafo de un solo uso	\$404.71 por bolígrafo	Junio 2021
Tirzepatide (Zepbound®)	Dosis Inicial: 2.5mg SC semanal Dosis máxima: 15mg SC semanal	Bolígrafo de un solo uso	\$317.96 por bolígrafo	Noviembre 2023

Abreviaturas: SC: subcutáneo, mg: miligramos, AWP: precio promedio al por mayor, FDA: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos



Evaluación

- Según las guías clínicas, ¿Cuál de los siguientes pacientes es candidato para la utilización de un agonista del receptor de GLP-1 o GLP-1/GIP para el tratamiento de pérdida de peso?
 - a) Paciente de 30 años con un BMI de $23\text{kg}/\text{m}^2$ con hipertensión
 - b) Paciente de 45 años con un BMI de $28\text{kg}/\text{m}^2$ sin condiciones crónicas
 - c) Paciente de 38 años con un BMI de $34\text{kg}/\text{m}^2$ con historiar fallido de pérdida de peso con estilo de vida
 - d) Paciente de 50 años con un BMI de $25\text{kg}/\text{m}^2$ con diabetes tipo 2

¿Qué es la obesidad?

Organización mundial de la salud (WHO) ¹

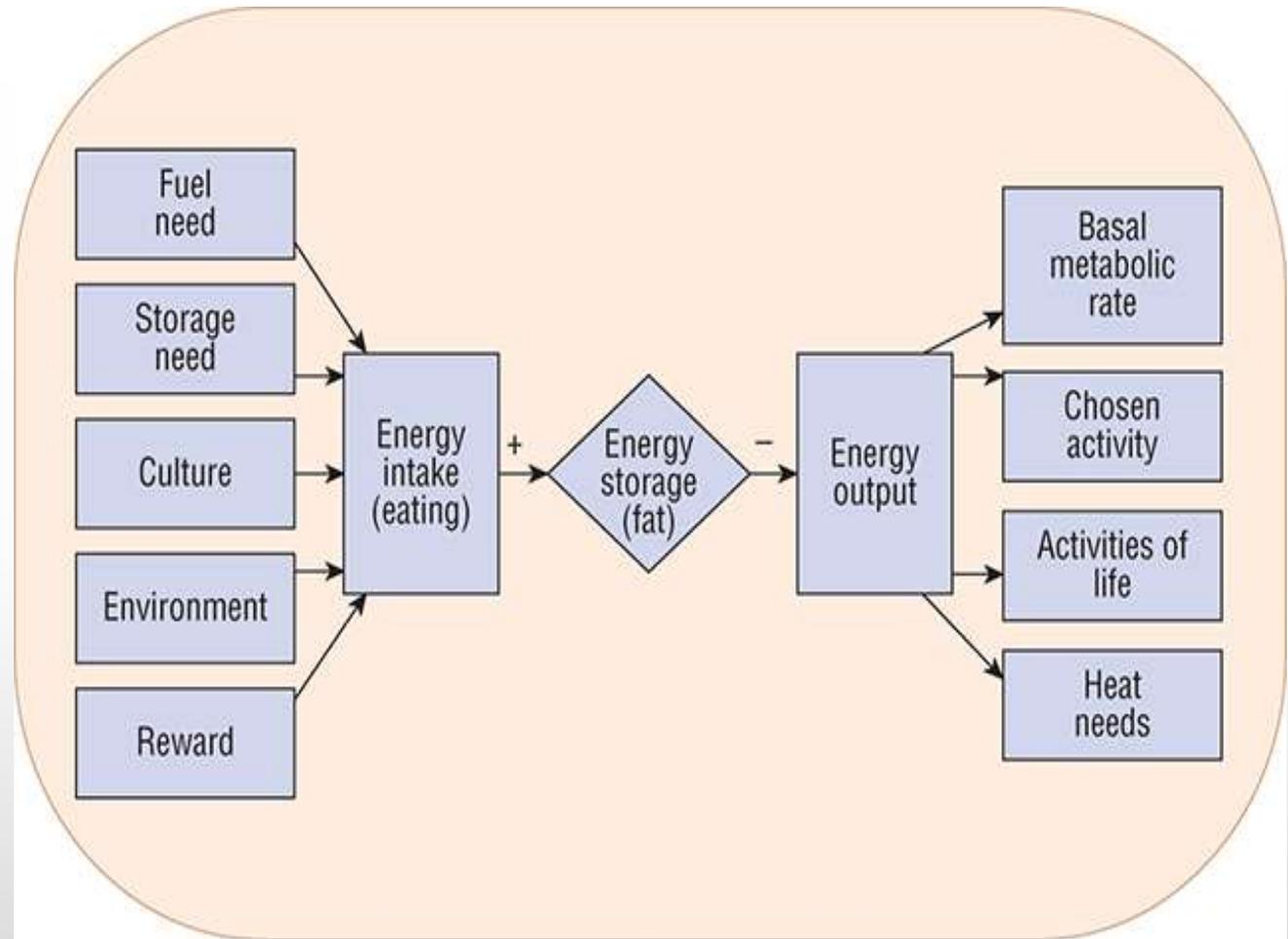
- “La obesidad es una compleja enfermedad crónica que se define por una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.”

Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th edition ²

- “La obesidad ocurre cuando hay un incremento de almacenaje de energía por un desequilibrio entre el consumo de energía y el gasto de energía a lo largo del tiempo. La etiología de este desequilibrio en la mayoría de los individuos es multifactorial, tomando en cuenta los factores ambientales y genéticos.”

1. Obesidad y sobrepeso. World Health Organization. Accessed April 12, 2024. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

2. Sheehan A, Chen JT, Yanovski JA. Obesity. In: DiPiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL, Posey L. eds. *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th Edition*. McGraw Hill; 2023. Accessed April 12, 2024. <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxylocal.library.nova.edu/content.aspx?bookid=3097§ionid=268555827>



Source: JT DiPiro, GC Yee, LM Posey, ST Haines, TD Nolin, VL Ellingrod.
Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 11th Edition.
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Clasificaciones de obesidad

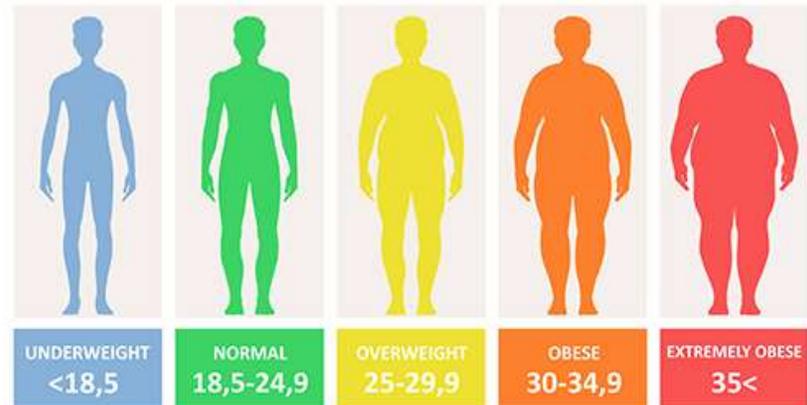
Se utiliza el índice de masa corporal (BMI)

- $BMI = \text{peso (kg)} / (\text{altura [m]})^2$
- $BMI = 703 * (\text{peso (lbs)} / \text{altura (in)})^2$

Clasificación (kg/m²)

- **BMI <18.5** → bajo peso
- **BMI ≥ 18.5 a <25** → peso adecuado
- **BMI ≥ 25 a <30** → sobrepeso
- **BMI ≥30** → Obesidad
 - Clase 1 → BMI 30 a <35
 - Clase 2 → ≥35 a <40
 - Clase 3 → ≥ 40 (obesidad severa)

BODY MASS INDEX



Candidatos para el manejo de peso

Pacientes sobrepeso con un índice de masa corporal (BMI) 27-29.9kg/m² + ≥ 1 condición crónica (hipertensión, síndrome metabólico, entre otros)

Pacientes que han fallado en perder peso o mantener el peso perdido con cambios en estilos de vida + un BMI ≥ 30kg/m²

1. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract.* 2016;22 Suppl 3:1-203. doi:10.4158/EP161365.GL
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S145–S157. <https://doi.org/10.2337/dc24-S008>

Efecto de GLP-1 y GIP en manejo de peso

Nombre	Porcentaje pérdida de peso	Estudio
Liraglutide (Saxenda®) ¹	Promedio en cambio de peso a la semana 20: <ul style="list-style-type: none">• -4.8% con 1.2mg• -5.5% con 1.6mg• -6.3% con 1.8mg• -7.2% con 3.0mg	-
Semaglutide (Wegovy®) ²	Promedio en cambio de peso a la semana 68: <ul style="list-style-type: none">• - 14.9% con 2.4mg	STEP 1
Tirzepatide (Zepbound®) ³	Promedio en cambio de peso a la semana 72: <ul style="list-style-type: none">• -15% con 5mg• -19.5% con 10mg• -20.9% con 15mg	SURMOUNT-1

1. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [published correction appears in Lancet. 2010 Mar 20;375(9719):984]. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-1616. doi:10.1016/S0140-6736(09)61375-1
2. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038

RESEARCH SUMMARY

Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity

Wilding JPH, et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183

CLINICAL PROBLEM

Clinical guidelines suggest pharmacologic intervention in addition to diet and exercise to promote weight loss among adults with BMI ≥ 30 (or ≥ 27 in those with coexisting conditions). Barriers to medication use include limited efficacy, adverse effects, and cost. Subcutaneous semaglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue FDA-approved to treat type 2 diabetes in adults, has been accompanied by weight loss in previous clinical trials.

CLINICAL TRIAL

A phase 3, double-blind, randomized, controlled trial comparing semaglutide with placebo, plus lifestyle changes, in overweight or obese adults without diabetes.

1961 participants were assigned to receive 2.4 mg of subcutaneous semaglutide (with gradual increase to the 2.4 mg dose) or placebo weekly for 68 weeks; both groups received a counseling intervention involving diet and exercise. Coprimary end points were percentage change in body weight and weight reduction $\geq 5\%$.

RESULTS

Efficacy:

By week 68, mean weight declined more with semaglutide than with placebo (14.9% vs. 2.4%; estimated difference, -12.4 percentage points; 95% CI, -13.4 to -11.5). In addition, more participants in the semaglutide group than in the placebo group had weight loss of $\geq 5\%$ (86.4% vs. 31.5%).

Safety:

Adverse events, mainly gastrointestinal, were most often mild to moderate but led to treatment discontinuation in 7.0% of the semaglutide group and 3.1% of the placebo group. Serious adverse events, primarily gastrointestinal and hepatobiliary events, were reported more often with semaglutide.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

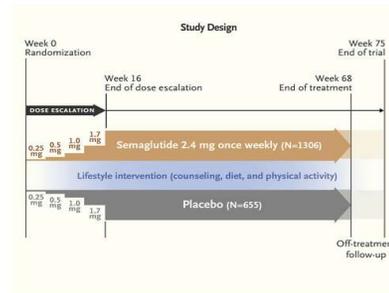
Limitations:

- 43.7% of participants had prediabetes and might have responded differentially to the effects of semaglutide on weight gain.

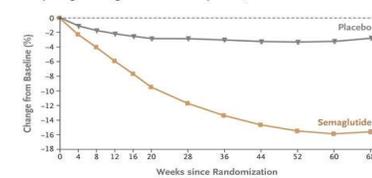
Further study is required to understand the following:

- Whether results would be similar in persons who differ from the study participants, who were mainly female, White, and potentially highly motivated to lose weight
- Longer-term outcomes
- The mechanism by which semaglutide affects weight-related measures of health (e.g., body composition and glycated hemoglobin) in patients without diabetes

Links: [Full article](#) | [NEJM Quick Take](#) | [Editorial](#)



Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68		
Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	540	540	540	540	540	540	540	577	
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212	1212	1212	1212	1212	1212	1212	1212	1212

CONCLUSIONS

Adults without diabetes who were overweight or obese had clinically relevant weight loss with weekly injections of semaglutide (2.4 mg) added to lifestyle changes.

Para su
información

Para su información

RESEARCH SUMMARY

Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

Jastreboff AM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038

CLINICAL PROBLEM

Several clinical guidelines recommend pharmacotherapy for obesity. Tirzepatide — a dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist recently approved in the United States to treat type 2 diabetes — induced clinically relevant weight reduction in phase 2 studies of people with diabetes. However, its efficacy for weight reduction in those without diabetes is unknown.

CLINICAL TRIAL

Design: An international, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial examined the efficacy and safety of tirzepatide in adults with obesity or overweight who did not have diabetes.

Intervention: 2539 adults with a body-mass index of 30 or higher, or 27 or higher with at least one weight-related complication, were assigned to once-weekly subcutaneous tirzepatide at one of three doses (5 mg, 10 mg, or 15 mg) or placebo, in addition to lifestyle intervention. Treatment included a dose-escalation phase and lasted for 72 weeks. The coprimary end points were the percentage change in weight from baseline to week 72 and weight reduction of at least 5% by week 72.

RESULTS

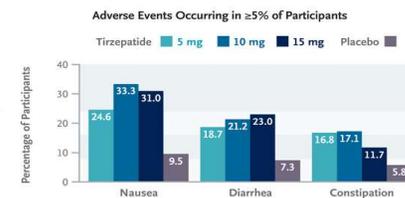
Efficacy: Both the percentage change in weight and the percentage of participants with at least 5% weight reduction were significantly greater with all three doses of tirzepatide than with placebo.

Safety: Gastrointestinal events, including nausea, diarrhea, and constipation, were the most common adverse events seen with tirzepatide; the majority of events were transient and mild to moderate in severity.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Enrolled participants may have been more committed to weight management than many people with obesity.
- Cardiometabolic variables (e.g., blood pressure and lipid levels) were relatively normal at baseline, so the ability to show a potential improvement within the time frame of this study was limited.
- The number of participants with overweight plus at least one weight-related complication was small (140 of the 2539 participants; 5.5%), which prevented definitive conclusions in this subgroup.

Links: [Full Article](#) | [NEJM Quick Take](#) | [Editorial](#)



CONCLUSIONS

All three doses of once-weekly subcutaneous tirzepatide led to clinically meaningful and sustained weight reduction in obese adults who did not have diabetes.

Metas del tratamiento para pérdida de peso

Liraglutide (Saxenda®)

- **4% de pérdida de peso dentro de 16 semanas**

Semaglutide (Wegovy®)

- **5% de pérdida de peso dentro de 12 semanas**

Tirzepatide (Zepbound®)

- **Falta información**

1. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract.* 2016;22 Suppl 3:1-203. doi:10.4158/EP161365.GL
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Care in Diabetes-2024.* *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S145-S157. <https://doi.org/10.2337/dc24-S008>

GLP-1 y GLP-1/GIP y su efecto cardiovascular

Efectos de los Agonistas del Receptor GLP-1 y GLP-1/GIP en la Salud Cardiovascular

Además de controlar la glucosa y el peso, los agonistas del receptor de GLP-1 y GIP tienen otros efectos beneficiosos.

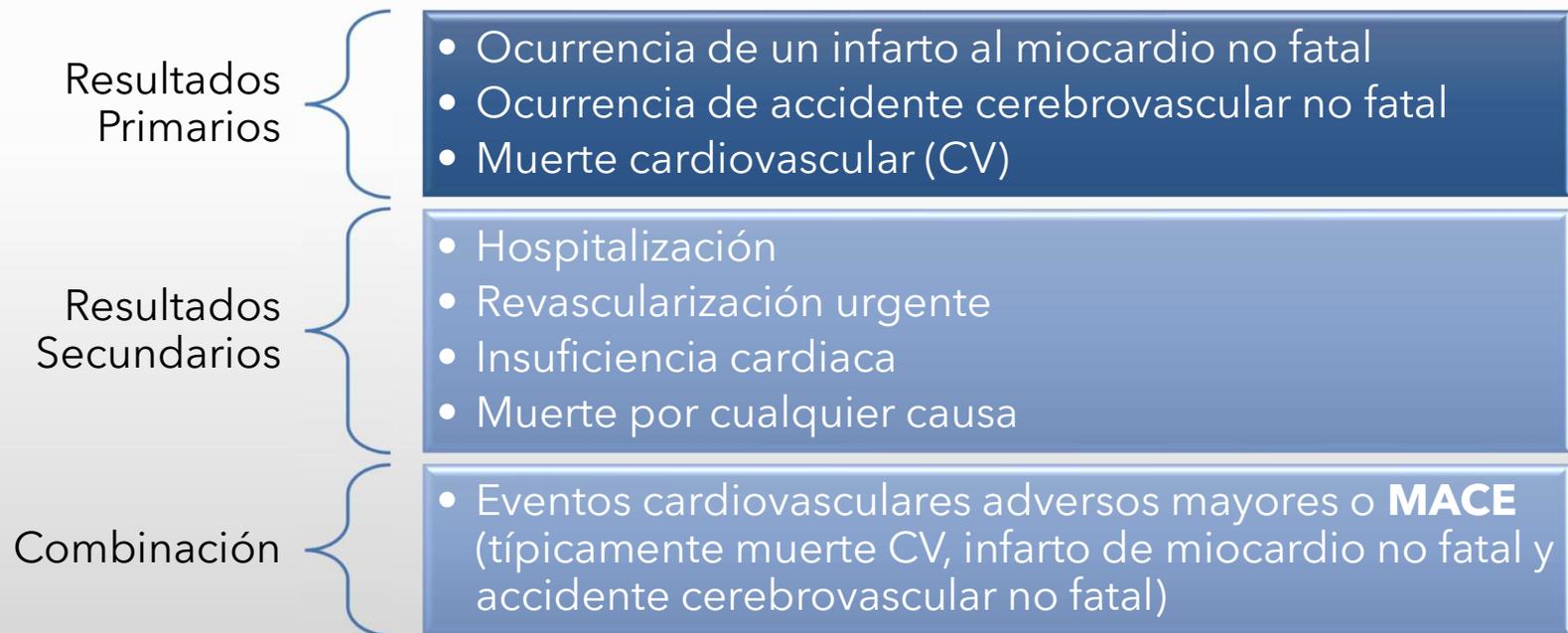
Actúan uniéndose a los receptores de GLP-1, que están distribuidos por el cuerpo, incluyendo los cardiomiocitos y los vasos sanguíneos.

Los ensayos que evalúan los resultados cardiovasculares (CVOT) en pacientes con T2D muestran que algunos de estos agentes:

- Reducen eventos cardiovasculares mayores (MACE) en comparación con el placebo
- Poseen efectos positivos en factores de riesgo cardiovasculares como la obesidad, la presión arterial y los niveles de lípidos en sangre.

Antidiabéticos y Estudios Cardiovasculares

- ¿Qué se observa en los **CVOT**?



Indicaciones por el FDA

Liraglutide (Victoza®)	Liraglutide (Saxenda®)	Semaglutide (Ozempic®)	Semaglutide (Wegovy®)	Tirzepatide (Mounjaro®)	Tirzepatide (Zepbound®)
T2D; ↓riesgo de MACE (muerte CV, MI no fatal, derrame no fatal) en T2D + CVD o múltiples riesgos para CVD	Manejo de Peso	T2D; ↓riesgo de MACE (muerte CV, MI no fatal, derrame no fatal) en T2D + CVD o múltiples riesgos para CVD	Manejo de Peso ↓ de riesgos de MACE (muerte CV, MI no fatal, derrame no fatal en adultos con CVD establecida y obesidad o sobrepeso	T2D	Manejo de Peso
Abreviaturas: T2D: diabetes tipo 2, MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores CV: cardiovascular, MI: infarto al miocardio, CVD: enfermedad cardiovascular					

Victoza [package insert].]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Julio 2023.
Saxenda [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Abril 2023.
Ozempic [package insert].]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Sep, 2023.

Wegovy [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Marzo 2024.
Mounjaro[package insert]. Indianapolis, IN : Eli Lilly; Abril, 2023.
Zepbound[package insert]. Indianapolis, IN : Eli Lilly; Nov, 2023.

Impacto Cardiovascular de los Agonistas del Receptor GLP-1 y GLP-1/GIP



Liraglutide

- Redujo significativamente el riesgo de muerte CV, MI no fatal y accidente cerebrovascular no fatal en un 17 % en comparación con el placebo en pacientes con T2D con alto riesgo CV.¹

Semaglutide SC

- Redujo significativamente el riesgo de muerte CV, MI no fatal y accidente cerebrovascular no fatal en un 26 % en comparación con el placebo en pacientes con T2D y alto riesgo CV.²
- En pacientes en sobrepeso u obesos con enfermedad CV establecida, (sin T2D), se asoció con una reducción del 20 % en MACE.³

Tirzepatide⁴

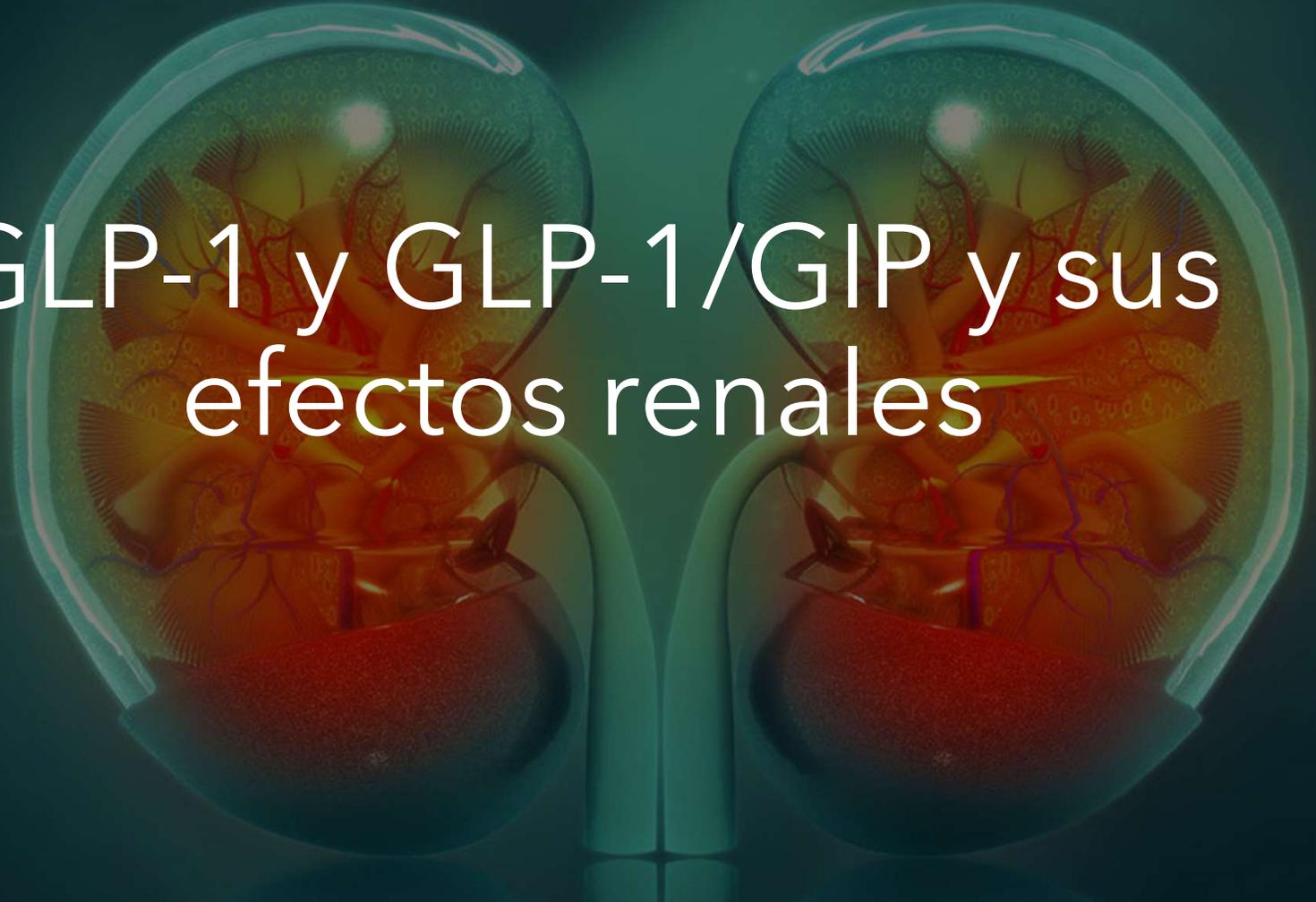
- En pacientes con T2D ↓LDL-C, TG y TC y ↑HDL-C y ↓SBP y DBP
- En individuos con obesidad, sin T2D, ↓SBP y DBP ↑HR, sin evidencia de aumentar el riesgo de Afib.

1. Zinman B, Nauck MA, Bosch-Traberg H, et al. Liraglutide and Glycaemic Outcomes in the LEADER Trial. *Diabetes Ther.* 2018;9(6):2383-2392. doi:10.1007/s13300-018-0524-z

2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141

3. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563

4. Cho YK, La Lee Y, Jung CH. The Cardiovascular Effect of Tirzepatide: A Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Dual Agonist. *J Lipid Atheroscler.* 2023;12(3):213-222. doi:10.12997/jla.2023.12.3.213



GLP-1 y GLP-1/GIP y sus
efectos renales

GLP-1 y GLP-1/GIP y sus efectos renales

- Se ha observado que ciertos agonistas del receptor de GLP1 han mostrado proteger al riñón en pacientes con T2D y fallo renal.
- Se desconoce a ciencia cierta el mecanismo, pero podría estar asociado a un efecto:
 - Indirecto: mejorando la presión arterial y controlando la glucemia y la pérdida de peso
 - Directo: restaurando la hemodinámica dentro del riñón, previniendo el daño isquémico y oxidativo.

Agonistas de GLP1: Impacto Renal

Liraglutide¹

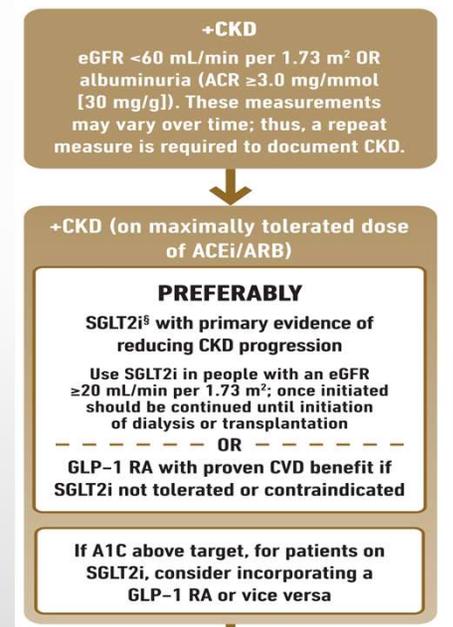
- Disminuyó el riesgo de la incidencia de nefropatía o empeoramiento de esta en 22% en pacientes con T2D con alto riesgo CV.

Semaglutide Subcutáneo²

- Redujo el riesgo de la incidencia de nefropatía o empeoramiento de esta en un 36% en pacientes con T2D con alto riesgo CV.

Tirzepatide³

- Disminuyó la albuminuria y la disminución en eGFR, en paciente con T2D y alto riesgo CV en comparación con insulina glargina.



1. Zinman B, Nauck MA, Bosch-Traberg H, et al. Liraglutide and Glycaemic Outcomes in the LEADER Trial. *Diabetes Ther.* 2018;9(6):2383-2392. doi:10.1007/s13300-018-0524-z
2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
3. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:774-85.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-S157. doi:10.2337/dc23-S009

Agonistas de GLP1: Impacto Renal

- Las guías de KDIGO 2024 recomiendan lo siguiente:

En pacientes con T2D y CKD que no han logrado objetivos glucémicos individualizados a pesar del uso de metformina y un inhibidor de SGLT2, o que no pueden usar esos medicamentos, es recomendable un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada.

La elección del agonista del receptor de GLP-1 debe priorizar agentes con beneficios cardiovasculares documentados.

Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales, comience con una dosis baja y aumente la titulación lentamente



Efectos secundarios y su manejo

Evaluación

- ¿Cuál de los siguientes son **efectos secundarios** a causa de la utilización de los agonistas de los receptores de GLP-1 o GLP-1/GIP? (Selecciona todas las que apliquen)
 - a) Dolor abdominal
 - b) Náuseas y vómitos
 - c) Problemas biliares
 - d) Diarrea
 - e) Estreñimiento
 - f) Pancreatitis



Efectos secundarios causados por GLP-1 o GLP-1/GIP

Estudios	Efectos secundarios y eventos adversos reportados en los estudios
LEAD 2 (liraglutide)	Efectos gastrointestinales (náusea, vómitos y diarrea); 1 evento de pancreatitis en el grupo de 1.2mg(paciente fue retirado del estudio)
STEP 1 (semaglutide)	Efectos gastrointestinales (náusea, diarrea, vómitos y estreñimiento); eventos adversos más comunes fueron colelitiasis y pancreatitis aguda
SURMOUNT-1 (tirzepatide)	Efectos gastrointestinales (náusea, diarrea y estreñimiento); eventos adversos más comunes fueron pancreatitis aguda, colelitiasis y colecistitis

1. Neumiller JJ, Sonnett TE, Wood LD, Setter SM, Campbell RK. Pharmacology, efficacy and safety of liraglutide in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:215-226. Published 2010 Jul 14
2. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038

Manejo de efectos secundarios causados por GLP-1 y GLP-1/GIP

Educación a paciente

- Como utilizar el medicamento
- Posibles efectos secundarios y efectos adversos
- Cuando pueden aparecer los efectos secundarios
- Como tratar o prevenir los efectos secundarios
- El cese de los efectos secundarios

Manejo de efectos secundarios causados por GLP-1 y GLP-1/GIP: para minimizar la ocurrencia o severidad

Hábitos alimenticios

- Comer despacio
- Porciones pequeñas y más frecuentes
- Detenerse cuando este saciado

Composición de comida

- Dieta baja en grasa
- Disminuir comidas picantes y aderezos
- Mantener una buena hidratación

Estilo de vida

- Realizar ejercicios
- Diario de comidas

Manejo de efectos secundarios causados por GLP-1 y GLP-1/GIP: por síntomas y signos

Náusea

- Ingerir galletas, manzana, té de menta o jengibre 30 minutos antes de la inyección
- Evitar olores fuertes que exacerbén los síntomas

Emesis (vómitos)

- Mantener una buena hidratación
- Porciones pequeñas y más frecuentes

Diarrea

- Mantener una buena hidratación
- Evitar alimentos altos en fibra (mientras esté presente la diarrea)
- Ingerir alimentos como caldo de pollo, pollo, arroz y frutas

Estreñimiento

- Incrementar fibra
- Realizar actividad física
- Mantener una buena hidratación

Manejo de efectos secundarios causados por GLP-1 y GLP-1/GIP: por síntomas y signos

Modificación de tratamiento si los efectos gastrointestinales son persistentes durante incremento de dosis

- Extender por 2-4 semanas el incremento en dosis
- Síntomas y signos persisten después del aumento, volver a la dosis previa
- Síntomas y signos persisten después de disminuir dosis, discontinuar medicamento y retomar tratamiento una vez el paciente mejore

Tratamiento farmacológico para síntomas y signos causados por la utilización de los agentes GLP-1 y GLP-1/GIP

Náusea y vómitos

- Antiemético y/o procinéticos
 - Metoclopramida 10mg PO; puede repetir cada 4-6 horas
 - Ondasetrón 4-8mg PO; puede repetir cada 4-8 horas
 - Clorpromazina 10-25mg PO; puede repetir cada 4-8 horas

Diarrea

- Probióticos
- Antidiarreico
 - Loperamida 4mg PO, luego 2mg PO después de cada evento (Máximo 16mg/día o 8mg/día si es OTC); no utilizar por más de 48 horas

Estreñimiento

- Docusate 50-360mg PO diario (cena o en la noche)

Para su información

Nausea



Vomiting



Diarrhoea



Constipation



1. Eating habits



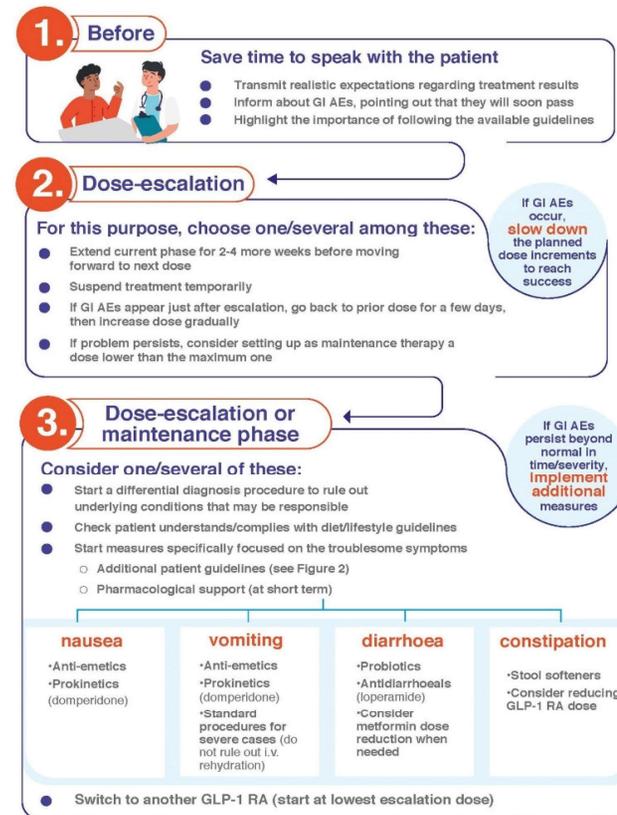
2. Food composition



3. Lifestyle



Para su información



¿Qué es la gastroparesia?

- La gastroparesia, un retraso en el vaciado gástrico.
- Es un síndrome que está acompañado de dolor estomacal, náuseas, vómitos y sensación de llenura en la ausencia de obstrucción mecánica.
- Puede ser reversible (medicamentos) o irreversible (diabetes descontrolada por >10 años).
- Manejo:
 - Descontinuar el desencadenante.
 - Comidas blandas, baja en grasas, disminuir las fibras, entre otros.
 - Medicamentos (ej. metoclopramida)

Medication-Induced Gastroparesis: A Case Report

Journal of Investigative Medicine High
Impact Case Reports
Volume 9: 1-3
© 2021 American Federation for
Medical Research
DOI: 10.1177/23247096211051919
journals.sagepub.com/home/hic
SAGE

Table 1. Gastric emptying study results.

Before stopping semaglutide 0.5 mg/SC weekly		
Time	Percentage retained	Normal values
1 hour	93%	<90% and >30%
4 hours	24%	<10%
After stopping semaglutide 0.5 mg/SC weekly for 6 weeks		
1 hour	77%	<90% and >30%
4 hours	6%	<10%

Table 2. Gastric emptying study results.

Before stopping dulaglutide 1.5 mg/SC weekly		
Time	Percentage retained	Normal values
1 hour	92%	<90% and >30%
4 hours	35%	<10%
After stopping dulaglutide 1.5 mg/SC weekly for 4 weeks		
1 hour	82%	<90% and >30%
4 hours	3%	<10%

Kalas MA, Galura GM, McCallum RW. Medication-Induced Gastroparesis: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211051919.
doi:10.1177/23247096211051919

¿Qué es la pancreatitis?

- La pancreatitis es una inflamación aguda del páncreas que puede ser leve o mortal.
- Esta se presenta con un dolor intenso estomacal acompañado de vómitos y náuseas.
- Cálculos biliares o alto consumo de alcohol son los principales responsables de esta enfermedad.
- Diagnóstico: enzimas elevadas (lipasa y amilasa) y CT.
- Manejo:
 - Fluidos
 - Reposo
 - Analgésicos

Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report

Abu baker Khan ¹, Aimal Shah ^{2, 3}, Saad Ahmad ⁴, Moiz I. Khan ⁵, Ahsan Amir ⁶

Day	Lipase	Units/liter (U/L)
Day 1	1508	U/L
Day 2	998	U/L
Day 3	868	U/L
Day 5	439	U/L

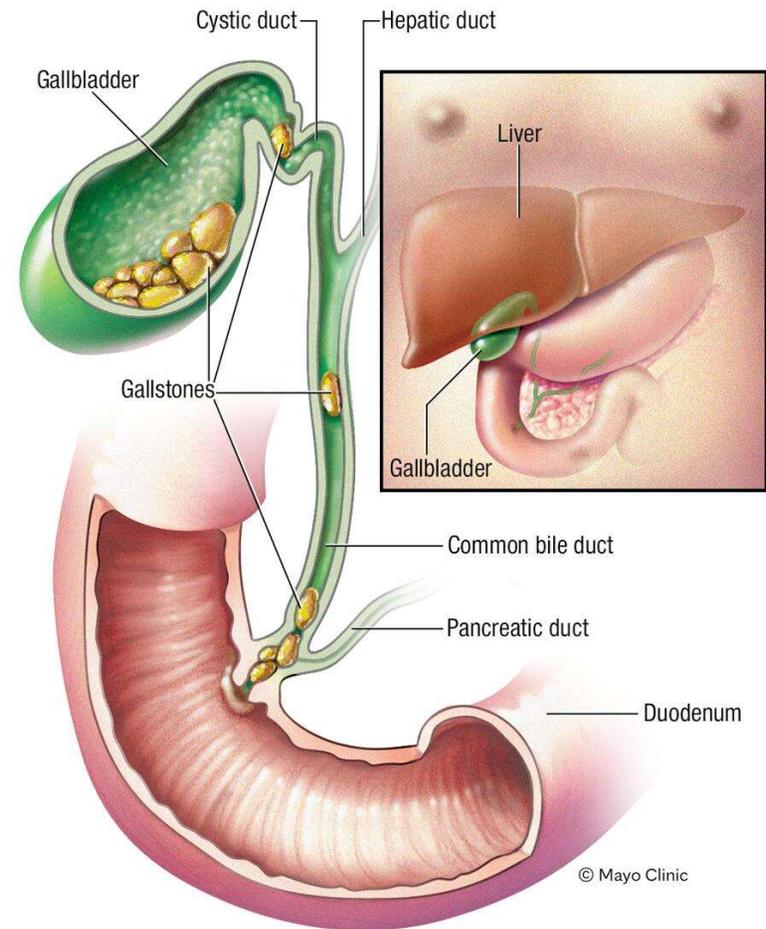
TABLE 1: Trending lipase after discontinuing Trulicity

Khan AB, Shah A, Ahmad S, Khan MI, Amir A. Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(5):e38630. Published 2023 May 6. doi:10.7759/cureus.38630

Enfermedades de la vesícula biliar

- Vesícula biliar
 - Parte del sistema gastrointestinal la cual guarda y concentra la bilis proveniente del hígado. La bilis luego es secretada al duodeno la cual ayudará a metabolizar y absorber grasas.
- Enfermedades de la vesícula biliar
 - Colelitiasis → cálculos biliares dentro de la vesícula
 - Colecistitis → inflamación de la vesícula biliar
 - Colestasis → disminución en el flujo de la bilis por obstrucción
- Síntomas y signos
 - Náuseas y vómitos
 - Dolor abdominal en el cuadrante superior derecho
 - Dolor de espalda
 - Dolor en el hombro derecho

Para su
información



Enfermedades de la vesícula biliar

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Liyun He, MM; Jialu Wang, MM; Fan Ping, MD; Na Yang, MM; Jingyue Huang, MM; Yuxiu Li, MD; Lingling Xu, MD; Wei Li, MD; Huabing Zhang, MD

IMPORTANCE Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have been widely recommended for glucose control and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes, and more recently, for weight loss. However, the associations of GLP-1 RAs with gallbladder or biliary diseases are controversial.

OBJECTIVE To evaluate the association of GLP-1 RA treatment with gallbladder and biliary diseases and to explore risk factors for these associations.

DATA SOURCES MEDLINE/PubMed, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library (inception to June 30, 2021), websites of clinical trial registries (July 10, 2021), and reference lists. There were no language restrictions.

STUDY SELECTION Randomized clinical trials (RCTs) comparing the use of GLP-1 RA drugs with placebo or with non-GLP-1 RA drugs in adults.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS Two reviewers independently extracted data according to the PRISMA recommendations and assessed the quality of each study with the Cochrane Collaboration risk-of-bias tool. Pooled relative risks (RRs) were calculated using random or fixed-effects models, as appropriate. The quality of evidence for each outcome was assessed using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) framework.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was the composite of gallbladder or biliary diseases. Secondary outcomes were biliary diseases, biliary cancer, cholecystectomy, cholecystitis, and cholelithiasis. Data analyses were performed from August 5, 2021, to September 3, 2021.

RESULTS A total of 76 RCTs involving 103 371 patients (mean [SD] age, 57.8 (6.2) years; 41 868 [40.5%] women) were included. Among all included trials, randomization to GLP-1 RA treatment was associated with increased risks of gallbladder or biliary diseases (RR, 1.37; 95% CI, 1.23-1.52); specifically, cholelithiasis (RR, 1.27; 95% CI, 1.10-1.47), cholecystitis (RR, 1.36; 95% CI, 1.14-1.62), and biliary disease (RR, 1.55; 95% CI, 1.08-2.22). Use of GLP-1 RAs was also associated with increased risk of gallbladder or biliary diseases in trials for weight loss ($n = 13$; RR, 2.29; 95% CI, 1.64-3.18) and for type 2 diabetes or other diseases ($n = 63$; RR, 1.27; 95% CI, 1.14-1.43; $P < .001$ for interaction). Among all included trials, GLP-1 RA use was associated with higher risks of gallbladder or biliary diseases at higher doses (RR, 1.56; 95% CI, 1.36-1.78) compared with lower doses (RR, 0.99; 95% CI, 0.73-1.33; $P = .006$ for interaction) and with longer duration of use (RR, 1.40; 95% CI, 1.26-1.56) compared with shorter duration (RR, 0.79; 95% CI, 0.48-1.31; $P = .03$ for interaction).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE This systematic review and meta-analysis of RCTs found that use of GLP-1 RAs was associated with increased risk of gallbladder or biliary diseases, especially when used at higher doses, for longer durations, and for weight loss.

TRIAL REGISTRATION PROSPERO Identifier: CRD42021271599

← Invited Commentary
page 520

+ Supplemental content

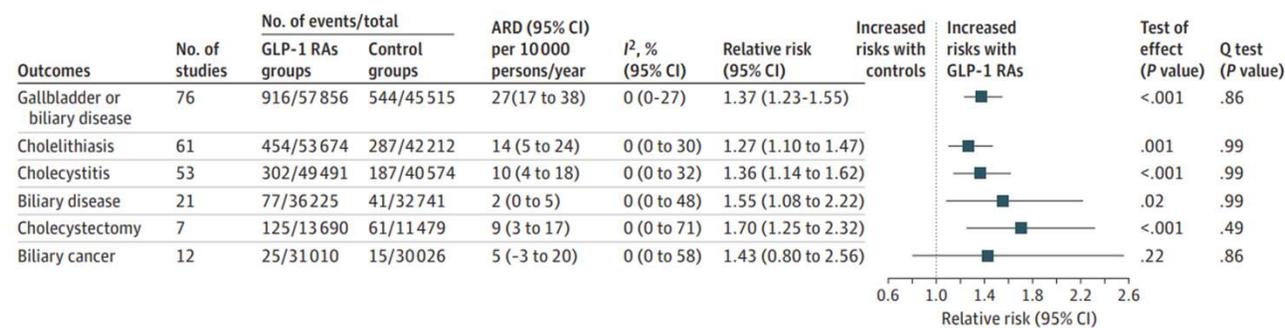
Author Affiliations: Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of the National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China.

Corresponding Author: Huabing Zhang, MD, Department of

He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513-519. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338

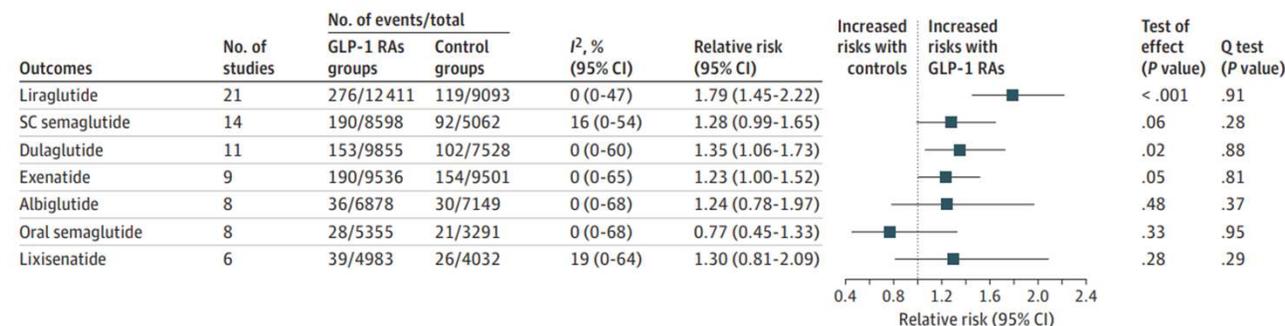
Enfermedades de la vesícula biliar

Figure 2. Risks of Cholelithiasis, Cholecystitis, and Biliary Diseases in Patients Randomized to GLP-1 RA Treatment Compared With Controls in All Trials



ARD denotes the absolute risk difference and GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

Figure 3. Risks of Gallbladder or Biliary Diseases Associated With Individual GLP-1 RA Drugs



He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513-519. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338

Enfermedades de la vesícula biliar

Table. Factors and Risks of Gallbladder or Biliary Diseases in 76 Randomized Clinical Trials of GLP-1 RA Drug Use

Factor	No. of patients	No. of trials	Relative risks (95% CI)	Heterogeneity		P value for interaction ^a
				I ² %	P value	
Treatment						
Dose ^b						
High	61 962	54	1.56 (1.36-1.78)	0	.99	.006
Low	16 952	33	0.99 (0.74-1.33)	0	.67	
Duration, wk						
≤26	13 401	24	0.79 (0.48-1.31)	0	.97	.03
>26	90 417	53	1.40 (1.26-1.56)	0	.64	
Indication ^c						
Weight loss	11 282	13	2.29 (1.64-3.18)	0	.85	<.001
T2D/other	92 090	63	1.27 (1.14-1.43)	0	.94	
Baseline BMI ^d						
High	25 275	33	1.49 (1.20-1.84)	0	.50	.36
Low	77 530	42	1.33 (1.18-1.50)	0	.89	
Type of control						
Placebo	80 281	45	1.41 (1.26-1.58)	0	.83	.08
Active comparator	25 433	36	1.03 (0.74-1.44)	0	.93	

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared) GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; T2D, type 2 diabetes.

^a To test group differences, estimated with metaregression using the residual maximum likelihood method.

^b Only studies of albiglutide, dulaglutide, liraglutide, and semaglutide (oral and subcutaneous) had different treatment doses (a single trial may have ≥2 dose sizes).

^c One trial each of nonalcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, and schizophrenia.

^d The cut point was 32.6 (baseline BMI mean in all trials).

Controversias



¿Qué es lo más que se ha hablado durante meses relacionado a la utilización de los GLP-1 y GLP-1/GIP?

Semaglutide
y sus sales
(sódica y
acetato)

 **NBC NEWS**

Novo Nordisk sues two pharmacies for allegedly offering contaminated copycat Ozempic

SHARE & SAVE



HEALTH NEWS

Novo Nordisk sues two pharmacies for allegedly offering contaminated copycat Ozempic

The drugmaker filed two lawsuits late Wednesday accusing two compounding pharmacies in Florida of selling unapproved versions of its weight loss drugs.

NOVO NORDISK

Company statement

6:29 PM
November 29 2023

Novo Nordisk takes additional legal actions to help protect US patients from potentially unsafe and ineffective compounded drugs claiming to contain semaglutide that are not FDA approved

Semaglutide
y sus sales
(sódica y
acetato)

Medications Containing Semaglutide Marketed for Type 2 Diabetes or Weight Loss

[f Share](#) [X Post](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

On April 27, 2023, [FDA wrote to the National Association of Boards of Pharmacy](#) expressing the agency's concerns with use of the salt forms in compounded products. On Oct. 10, 2023, FDA sent additional letters to the [National Association of Boards of Pharmacy](#) and the [Federation of State Medical Boards](#) expressing similar concerns. The letters also explain the conditions under which compounded semaglutide products may be permissible under the law, and note that compounded drugs are not FDA-approved or evaluated for safety and effectiveness.



NBC NEWS POLITICS U.S. NEWS WORLD BUSINESS SPORTS HEALTH CULTURE & TRENDS NBC NEWS TIPLINE WATCH LIVE

HEALTH NEWS

Popular weight loss drugs linked to rare but severe stomach problems, study finds

Some patients have reported developing stomach paralysis after having used the drugs.

MARKETS BUSINESS INVESTING TECH POLITICS CNBC TV INVESTING CLUB PRO

HEALTH AND SCIENCE

Weight loss drugs may be linked to stomach paralysis, other rare but severe issues, study says

PUBLISHED THU, OCT 5 2023-11:00 AM EDT | UPDATED THU, OCT 5 2023-4:43 PM EDT

 **Annika Kim Constantino**
@ANNIKAKIMC

SHARE    



Research Letter



October 5, 2023

Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss

Mohit Sodhi, MSc¹; Ramin Rezaeianzadeh, BSc¹; Abbas Kezouh, PhD²; [et al](#)

[Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. 2023;330(18):1795-1797. doi:10.1001/jama.2023.19574

Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etmnan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA*. 2023;330(18):1795-1797. doi:10.1001/jama.2023.19574

Ideas
suicidas



NEWS > Daily News



GLP-1 Meds Linked to 265 Reports to FDA of Suicidal Ideation: Reuters

The FDA says it is looking into reports related to semaglutide and liraglutide, branded for weight loss and diabetes.

by [Shelley Wood](#) | SEPTEMBER 28, 2023

Ideas
suicidas

Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity

Preliminary evaluation does not suggest a causal link

[f Share](#) [X Post](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

A close-up photograph of a person's midsection. A hand is holding a blue and white insulin pen, injecting a dose into the person's abdomen. Another hand is visible on the right side of the frame, possibly assisting or stabilizing the area. The person is wearing a yellow sweater and camouflage-patterned pants. The background is dark and out of focus.

Presentaciones

Agonistas de los Receptores de GLP1 o GLP1/GIP
para el Manejo de Peso

Tabla: Agonistas de los receptores de GLP-1 y GLP-1/GIP dual disponibles en los Estados Unidos (Abril 2024) indicados para de Obesidad

	Liraglutide (Saxenda®)	Semaglutide (Wegovy®)	Tirzepatide (Zepbound®)
Frecuencia de Administración	Diariamente, a cualquier hora del día, con o sin comidas	Semanal, a cualquier hora del día, con o sin comidas.	Semanal, a cualquier hora del día, con o sin comidas.
Dosis	0.6, 1.2, 1.8, 2.4 y 3.0 mg	0.25, 0.5, 1.7 y 2.4 mg	2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 y 15mg
Presentación	Bolígrafo de dosis múltiples	Bolígrafo de un solo uso	Bolígrafo de un solo uso
Ruta de Administración	SC	SC	SC
Dosis Inicial y Titulación	Inicial: 0.6 mg al día por 1 semana. Luego aumentar en incrementos de 0.6mg por semana hasta llegar a 3mg diarios (dosis de mantenimiento y dosis máxima)	Dosis por semana Semana 1-4: 0.25 mg semanal Semana 5-8: 0.25 mg semanal Semana 9-12: 1 mg semanal Semana 13-16: 1.7 mg semanal Semana 17 en adelante: 2.4 mg semanal (dosis máxima)	Inicial: 2.5 mg semanal por 4 semanas. Luego aumentar a 5 mg por semana. La dosis puede aumentarse en incrementos de 2.5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis previa. Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5 mg, 10 mg o 15 mg. Dosis máxima: 15mg/semana.

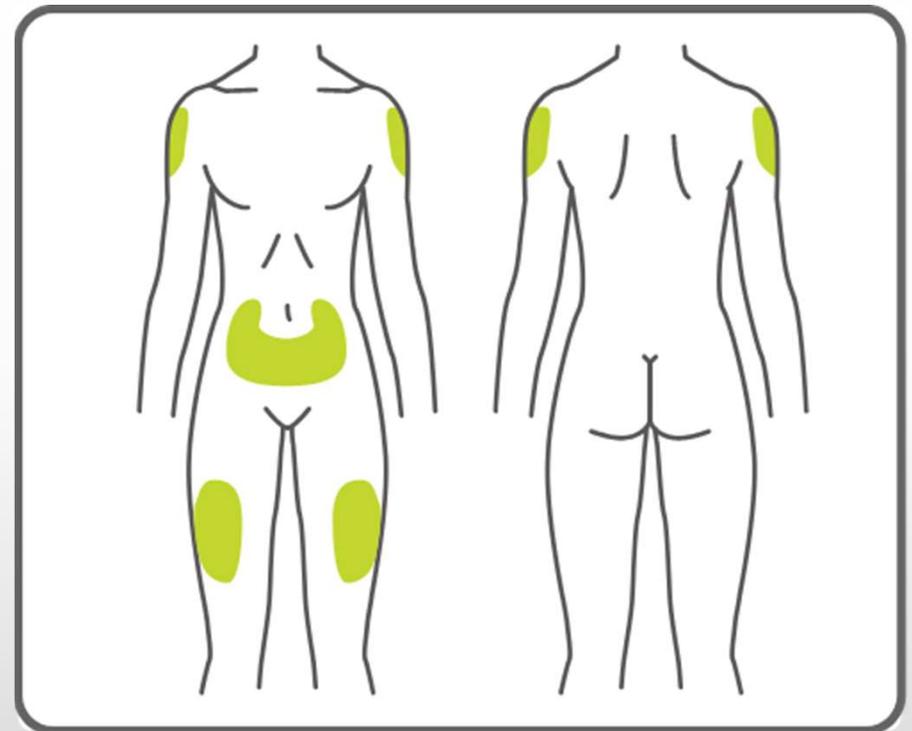
Abreviaturas: mg: miligramos, SC: subcutáneo

Tabla: Agonistas de los receptores de GLP-1 y GLP-1/GIP dual disponibles en los Estados Unidos (Abril 2024) indicados para de Obesidad

	Liraglutide (Saxenda®)	Semaglutide (Wegovy®)	Tirzepatide (Zepbound®)
Almacenamiento	<p>Antes del primer uso refrigerado entre 2 a 8 °C (36 a 46°F)</p> <p>Luego del primer uso refrigerado o entre 15 a 30°C (59 -86°F)</p> <p>No congelar (descartar si se congela). Proteger del calor y la luz. El bolígrafo debe descartarse luego de 30 días de su uso inicial.</p>	<p>En refrigerador entre 2 a 8 °C (36 a 46°F). Si es necesario, antes de quitar la tapa, el bolígrafo se puede mantener entre 8 a 30°C (46 -86°F) 46°F - 86°F hasta por 28 días. No congelar. Proteger de la luz. Mantener en el envase original hasta el momento de la administración.</p>	<p>Refrigerado 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F). Si es necesario, el bolígrafo se puede almacenar sin refrigerar a temperaturas ≤30°C (≤86°F) hasta por 21 días; no regresar al refrigerador y desechar si no se utiliza dentro de los 21 días. No congelar ni utilizar si está congelado. Proteger de la luz. Conservar en el envase original.</p>
Dosis Perdidas	<p>Si se omite una dosis, reanudar el régimen de una vez al día con la siguiente dosis programada. No administrar una dosis extra o aumentar la dosis para compensar la dosis omitida.</p> <p>Si han transcurrido más de 3 días desde la última dosis, reiniciar a 0.6 mg/d y seguir la escalación de dosis establecida.</p>	<p>Si se omite una dosis y la siguiente dosis programada es más de 2 días (48 horas), administrar tan pronto sea posible. Si se omite una dosis y la siguiente dosis programada es en menos de 2 días (48 horas), no administrar la dosis. Reanudar la dosificación el día de la semana programado habitualmente.</p> <p>Si se omiten 2 o más dosis consecutivas, reanudar la dosificación tan pronto como sea posible o si es necesario, reiniciar y seguir la escalación de dosis establecida.</p>	<p>La dosis omitida debe administrarse lo antes posible dentro de los 4 días de haberla perdido; reanudar el horario habitual a partir de entonces. Si han transcurrido más de 4 días, omitir la dosis y reanudar la administración con la siguiente dosis semanal programada.</p>

Administración

- Subcutánea
- Lugares de Administración:
 - Abdomen
 - Muslos
 - Parte superior de los brazos
- Limpie el área con alcohol antes de la administración del medicamento.
- Rotar el lugar de inyección con cada administración.



<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fespanol.tresiba.com%2Fcomo-tomar-tresiba%2Fal-tomar-tresiba.html&psig=AOvVaw3MosiWGSMeXtaRs1-vG7hS&ust=1713020151754000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxqFwoTCJCiv8b3vIUDFQAAAAAdAAAAABAE>

Consejos Prácticos:



Evitar reutilizar las agujas (ej. liraglutide-Saxenda®).

Dejar que el alcohol se seque en el área de administración antes de administrar el agente.

No cambiar la dirección de la aguja mientras ocurre la inserción o remoción de la misma.

Guardar el producto como es recomendado por el fabricante. No congelar.

Estos agentes tienen un periodo de vigencia a temperatura ambiente recomendado por el fabricante, evitar utilizar luego de este periodo.

Si se administra con otros medicamentos inyectables (ej. insulina) se puede administrar en la misma región, pero no muy cerca de donde se administró el medicamento previo.



HOW TO USE YOUR SAXENDA[®] PEN

**Please see Important Safety Information, including Boxed Warning,
and refer to the Prescribing Information and Medication Guide.**

The Saxenda[®] pen quick guide is based on the Instructions for Use in the Saxenda[®] Medication Guide that comes with the Saxenda[®] pen. Read the Instructions for Use carefully before using the Saxenda[®] pen.

Saxenda[®]
liraglutide injection **3mg**

Liraglutide (Saxenda®)

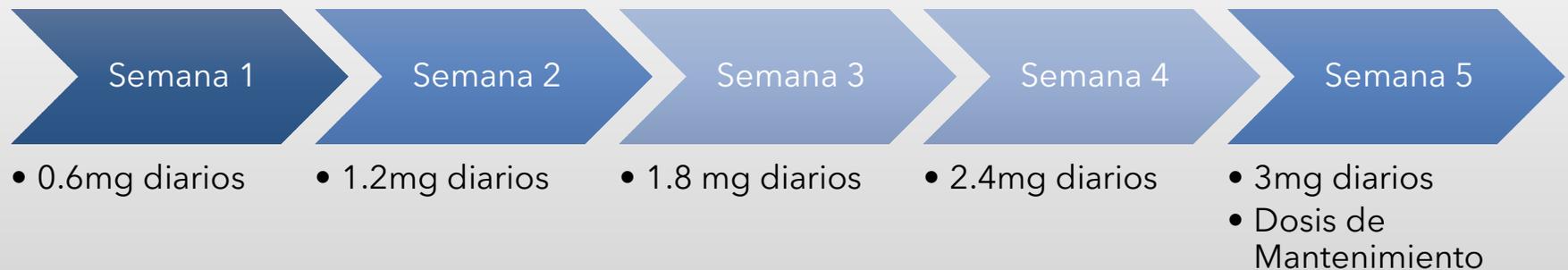


<https://www.novomedlink.com/obesity/products/treatments/saxenda/resources/for-pharmacists.html>

- Consejos Prácticos

- Es un bolígrafo de dosis múltiples.
- Puede administrar con o sin comida una vez al día.
- No se debe compartir el bolígrafo con otros pacientes, aun cuando se cambie la aguja.

- Dosificación



Semaglutide (Wegovy[®])

- Dosificación



<https://www.wegovy.com/about-wegovy/dosing-schedule.html>

<https://www.wegovy.com/taking-wegovy/how-to-use-the-wegovy-pen.html>

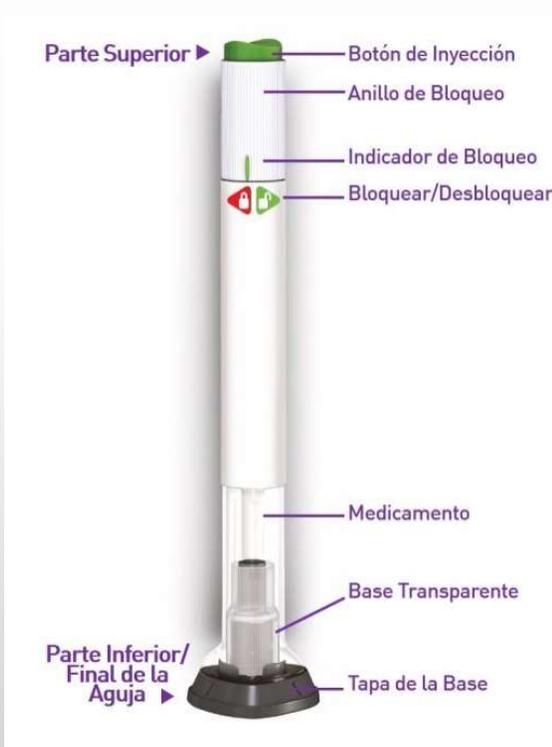
Tirzepatide
(Zepbound®)



<https://zepbound.lilly.com/hcp/getting-patients-started>

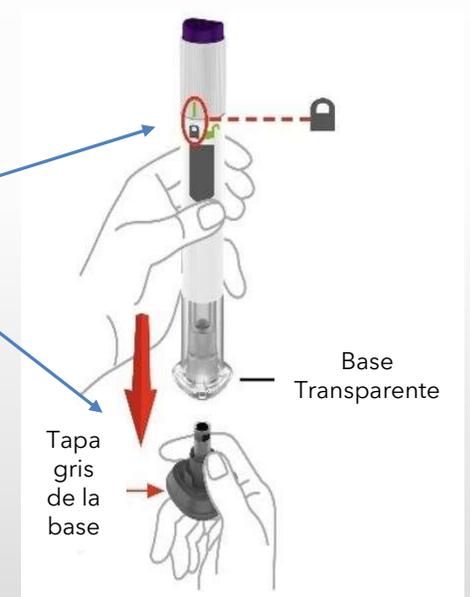
Tirzepatide (Zepbound®)

Partes del Bolígrafo



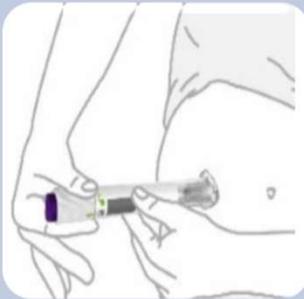
• Instrucciones Generales

- Dejar puesta la tapa de la base gris hasta que se esté listo para inyectar.
- Asegurarse de que el bolígrafo esté bloqueado.
- Retirar la tapa de la base gris.
 - No se debe colocar nuevamente la tapa gris de la base; esto podría dañar la aguja.
 - No se debe tocar la aguja.



<https://uspl.lilly.com/zepbound/zepbound.html#pi>

Tirzepatide (Zepbound®)



Colocar la base transparente sobre la piel

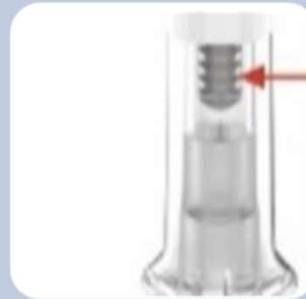


Desbloquear girando el anillo



Presionar el botón de inyección

- Mantener presionado hasta 10 segundos
- Escuchar:
 - Primer click = inyección iniciada
 - Segundo click = inyección completada



La inyección está completa cuando el émbolo gris sea visible.



Desechar el bolígrafo en un contenedor de objetos punzantes.

Rol del Equipo Farmacéutico

Los farmacéuticos y técnicos de farmacia a menudo sirven como la principal fuente de información sobre medicamentos para los pacientes.

Al mantenerse informados sobre medicamentos altamente utilizados como los miméticos de incretina, pueden educar a los pacientes sobre los posibles beneficios y el uso adecuado de estos medicamentos.

Además, pueden brindar orientación sobre cómo prevenir o manejar los efectos secundarios de manera efectiva.

Los farmacéuticos pueden evaluar si sus pacientes son candidatos apropiados para la terapia con miméticos de incretina y pueden monitorear la seguridad, eficacia y adherencia de dicho tratamiento.

Conclusión

El mecanismo de acción de los agonistas de receptores de las incretinas es fundamental para entender cómo estos agentes afectan la regulación de la glucosa y su papel en el manejo del sobrepeso y la obesidad.

Estos medicamentos también pueden tener efectos beneficiosos en la salud cardiovascular y la función renal.

Sin embargo, es importante tener en cuenta los posibles efectos secundarios gastrointestinales, así como otros efectos adversos asociados con su uso, para una evaluación completa de riesgos y beneficios.

A pesar de sus beneficios potenciales, existen controversias asociadas con el uso de estos medicamentos, incluidas preocupaciones sobre su costo, acceso y seguridad a largo plazo que no se deben ignorar al momento de hacer una evaluación de los candidatos.

Pregunta

¿Cuál de los siguientes agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP1RA) viene en un bolígrafo de dosis múltiples?

- a. Semaglutide parenteral indicada por la FDA para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- b. Semaglutide parenteral indicada por la FDA para el manejo de la obesidad.
- c. Tirzepatide indicada para el manejo de la obesidad.
- d. Tirzepatide indicada para el manejo de la diabetes tipo

Pregunta

¿Cuál de las siguientes alternativas podría usarse para prevenir o disminuir la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales relacionados con GLP1 RA o el péptido inhibidor gástrico dual (GIP) y GLP1 RA?

- a. Consumir alimentos picantes y grasosos.
- b. Aumentar el tamaño de las comidas.
- c. Iniciar el tratamiento con la dosis más alta disponible.
- d. Dejar de comer una vez que estés satisfecho.

Pregunta

Los siguientes efectos secundarios/eventos adversos están relacionados con la utilización de GLP1RA y/o GLP1/GIP RA, EXCEPTO:

- a. Estreñimiento
- b. Cáncer de páncreas
- c. Colelitiasis
- d. Deshidratación

Pregunta

- ¿En cuál de los siguientes escenarios se puede utilizar un GLP1RA y/o GLP1/GIP RA para el control de peso?
 - a. Paciente con índice de masa corporal (BMI) de 24.5kg/m^2 y estilo de vida saludable
 - b. Paciente con BMI de 26kg/m^2 e hipertensión.
 - c. Paciente con BMI de 28kg/m^2 y sin patología crónica.
 - d. Paciente con BMI de 30kg/m^2 y diabetes tipo

Pregunta

- Medicamentos como liraglutide, semaglutide y tirzepatide son intercambiables (en términos de las indicaciones de uso del FDA) para la utilización de T2D o la obesidad.
 - a. Verdadero
 - b. Falso

Referencias Seleccionadas

- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Care in Diabetes-2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S145-S157. <https://doi.org/10.2337/dc24-S008>
- Antonio Granata, Rosario Maccarrone, Massimiliano Anzaldi, Giuseppe Leonardi, Francesco Pesce, Francesco Amico, Loreto Gesualdo, Salvatore Corrao, GLP-1 receptor agonists and renal outcomes in patients with diabetes mellitus type 2 and diabetic kidney disease: state of the art, *Clinical Kidney Journal*, Volume 15, Issue 9, September 2022, Pages 1657-1665, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac069>
- Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [published correction appears in *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):984]. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-1616. doi:10.1016/S0140-6736(09)61375-1
- Cho YK, La Lee Y, Jung CH. The Cardiovascular Effect of Tirzepatide: A Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Dual Agonist. *J Lipid Atheroscler*. 2023;12(3):213-222. doi:10.12997/jla.2023.12.3.213
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-S157. doi:10.2337/dc23-S009
- Frías JP, Auerbach P, Bajaj HS, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomized, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):563-574. doi:10.1016/S2213-8587(21)00174-1
- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 3:1-203. doi:10.4158/EP161365.GL

Referencias Seleccionadas

- Gorgojo-Martínez, J. J., Mezquita-Raya, P., Carretero-Gómez, J., Castro, A., Cebrián-Cuenca, A., de Torres-Sánchez, A., García-de-Lucas, M. D., Núñez, J., Obaya, J. C., Soler, M. J., Górriz, J. L., & Rubio-Herrera, M. Á. (2022). Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *Journal of clinical medicine*, 12(1), 145. <https://doi.org/10.3390/jcm12010145>
- Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:774-85.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- Mounjaro[package insert]. Indianapolis, IN : Eli Lilly; Abril, 2023.
- Neumiller JJ, Sonnett TE, Wood LD, Setter SM, Campbell RK. Pharmacology, efficacy and safety of liraglutide in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:215-226. Published 2010 Jul 14

Referencias Seleccionadas

- Obesidad y sobrepeso. World Health Organization. Accessed April 12, 2024. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Ozempic [package insert].]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Sep, 2023.
- Pancreatic hormones, antidiabetic drugs, & glucagon. Katzung B.G., & Kruidering-Hall M, & Tuan R, & Vanderah T.W., & Trevor A.J.(Eds.), [publicationyear2] *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, 13e. McGraw-Hill Education.
- Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212]. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
- Saxenda [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Abril 2023.
- Seino, Y., Fukushima, M., & Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of diabetes investigation*, 1(1-2), 8-23. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x>
- Sheehan A, Chen JT, Yanovski JA. Obesity. In: DiPiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL, Posey L. eds. *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 12th Edition. McGraw Hill; 2023. Accessed April 12, 2024. <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxylocal.library.nova.edu/content.aspx?bookid=3097§ionid=268555827>

Referencias Seleccionadas

- Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251-260. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X
- Trujillo J, & Haines S Diabetes mellitus. DiPiro J.T., & Yee G.C., & Haines S.T., & Nolin T.D., & Ellingrod V.L., & Posey L(Eds.), [publicationyear2] *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th Edition.* McGraw Hill.
- Victoza [package insert].]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Julio 2023.
- Wegovy [package insert]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Marzo 2024.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
- Zepbound[package insert]. Indianapolis, IN : Eli Lilly; Nov, 2023.
- Zinman B, Nauck MA, Bosch-Traberg H, et al. Liraglutide and Glycaemic Outcomes in the LEADER Trial. *Diabetes Ther.* 2018;9(6):2383-2392. doi:10.1007/s13300-018-0524-z

¡Gracias!

FARMACÉUTICO: MÁS ALLÁ DE UNA RECETA



SEMANA DEL FARMACÉUTICO
14 AL 20 DE ABRIL DE 2024