

Artículo comentado: *Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity.*

Autores del trabajo: Daniel Weghuber, Timothy Barrett, Margarita Barrientos-Pérez, Inge Gies, Dan Hesse, Ole K. Jeppesen, Aaron S. Kelly, Lucy D. Mastrandrea, Rasmus Sorigg and Silva Arslanian, for the STEP TEENS Investigators.

Citación (Revista): N Engl J Med 2022; 387:2245-57

DOI: 10.1056/NEJMoa2208601

Autor del comentario: M^a José Morales Gorría. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Objetivos del estudio: Semaglutida 2,4 mg, un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) de administración semanal por vía subcutánea, está aprobada para el tratamiento de la obesidad en adultos, pero no se había evaluado en adolescentes. Este estudio analiza la eficacia y seguridad del tratamiento con la dosis semanal de 2,4 mg de semaglutida más modificaciones en el estilo de vida para el control de peso en adolescentes con obesidad y sobrepeso.

Contexto del estudio: Ensayo clínico multinacional, doble ciego, de grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3a, en adolescentes con obesidad (IMC \geq Percentil 95 para su edad y sexo) o con sobrepeso (IMC \geq Percentil 85) y al menos una comorbilidad, con uno o más intentos fallidos de tratamiento dietético. Después de una fase inicial de intervención en el estilo de vida durante 12 semanas, los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 a semaglutida una vez/semana (hasta una dosis de 2,4 mg o la dosis máxima tolerada) o a placebo durante 68 semanas con intervención en el estilo de vida. Tras finalizar el periodo de tratamiento fueron monitorizados hasta la semana 75 manteniendo la intervención en el estilo de vida.

El criterio primario de valoración fue el cambio porcentual en el IMC desde el inicio a la semana 68.

El criterio secundario (punto final confirmatorio) fue la pérdida de peso de al menos el 5% en la semana 68.

El análisis de seguridad incluyó la aparición de cualquier evento adverso.

Población de estudio: 201 participantes adolescentes de 12 a <18 años de edad, predominantemente mujeres (62%), blancos (79%), con una edad promedio de 15,4 años, el peso inicial promedio de 107,5 Kg, el IMC medio de 37 Kg/m² y la desviación estándar del IMC de 3,31.

Fueron aleatorizados a semaglutida (134 adolescentes) o a placebo (67 adolescentes) durante 68 semanas.

Los resultados de la intervención se evaluaron al final de las semanas 68 y/o 75.

Resultados: 180 participantes (90% de cada grupo) completaron el periodo de tratamiento. Todos menos uno tenían obesidad.

El cambio medio del IMC desde el inicio hasta la semana 68 fue -16,1% con semaglutida y +0,6% con placebo (diferencia estimada -16,7% p<0,001). En la semana 68, el 73% de los participantes del grupo semaglutida perdieron al menos el 5% del peso inicial en comparación con el 18% del grupo placebo (OR 14,0 p<0,001). El 62% frente al 8% perdieron al menos el 10%, el 53% frente al 5% al menos el 15% y el 37% frente al 3% al menos el 20%.

Al final de la semana 75, el IMC estaba en promedio un 13,2% por debajo del basal en el grupo de semaglutida frente a 1,2% por encima del basal en el grupo placebo. Además de la mayor reducción de peso, semaglutida se asoció a una mejoría superior en los factores de riesgo cardiometabólico (circunferencia de cintura, HbA1c, lípidos y GPT) y en la calidad de vida relacionada con el peso (IWQOL-Kids) con respecto a placebo.

En relación con los resultados de seguridad, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales fue mayor con semaglutida que con placebo (62% vs 42%). Cinco participantes en el grupo de semaglutida (4%) presentaron colelitiasis frente a ninguno en el grupo placebo. Se informaron eventos adversos graves en el 11% del grupo de semaglutida y en el 9% del grupo placebo. No hubo eventos adversos mortales. Semaglutida no pareció afectar el crecimiento o el desarrollo puberal durante el periodo del estudio.

Limitaciones: El número relativamente pequeño de participantes y el que una mayoría fueran mujeres y blancos, no permite generalizar los resultados a adolescentes de otros grupos raciales o étnicos infrarrepresentados en el estudio.

La duración del periodo de tratamiento no proporciona información sobre la durabilidad del efecto de semaglutida y el efecto del cese del tratamiento, considerando la pequeña recuperación del IMC entre las semanas 68 y 75.

Al ser un estudio comparado con placebo y no con comparadores activos, la superioridad de semaglutida frente al resto de fármacos para la obesidad evaluados en adolescentes debe interpretarse con cautela.

Aplicabilidad clínica: Los resultados del programa STEP avalaron los beneficios de la pérdida de peso con semaglutida 2,4 en adultos con obesidad. Este estudio confirma su eficacia y seguridad en los adolescentes y evidencia la superioridad de semaglutida 2,4 sobre la intervención en el estilo de vida.

En base a estos resultados, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (**FDA**) aprobó el 23/diciembre/2022 el tratamiento con semaglutida 2,4 para adolescentes con obesidad.

Perspectivas de investigación derivadas del estudio: Son necesarios estudios con periodos de tratamiento más largos que proporcionen información sobre la durabilidad del efecto de semaglutida y sobre el rebote de peso tras su retirada. Los resultados deberían confirmarse en adolescentes de otros grupos raciales y étnicos infrarrepresentados en el estudio. Faltan estudios con comparadores activos (por ejemplo, liraglutida 3,0 o en el futuro tirzepatida) o como alternativa a la cirugía bariátrica, que permitan definir mejor el papel de semaglutida en este grupo de edad.

Conclusiones principales: En los adolescentes con obesidad, el tratamiento con una dosis semanal de 2,4 mg de semaglutida subcutánea en combinación con intervención sobre el estilo de vida da lugar a una reducción del IMC sustancialmente mayor que la conseguida solo con intervención sobre el estilo de vida.

Opinión personal: El tratamiento con semaglutida 2,4 en adolescentes con obesidad bien seleccionados es una opción válida cuando fracasa la intervención sobre el estilo de vida y en algunos casos podría reducir la necesidad de cirugía bariátrica.

La indicación de semaglutida 2,4 en adolescentes está pendiente de aprobación por la agencia europea del medicamento (EMA). Pero una vez disponible, el alto coste del tratamiento limitará su accesibilidad mientras no esté financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Resumen para la población general: La obesidad es una enfermedad crónica de difícil tratamiento que puede afectar a niños y adolescentes, aumentando el riesgo de problemas de salud graves que mejoran con la pérdida de peso. La intervención sobre el estilo de vida (alimentación saludable y ejercicio físico, entre otros) es la primera línea de tratamiento pero en muchos casos es difícil lograr y mantener la pérdida de peso requerida para prevenir o reducir las complicaciones. El tratamiento adicional con algunos fármacos puede mejorar los resultados de la intervención pero las opciones disponibles son limitadas.

El presente estudio, conocido como STEP-TEENS, nos muestra que el tratamiento con una inyección semanal de semaglutida 2,4 mg en combinación con intervención sobre el estilo de vida, puede ser beneficioso en adolescentes con obesidad, al conseguir una pérdida importante de peso, con mejoría de las complicaciones y de la calidad de vida.

Semaglutida es un medicamento similar a la hormona de origen natural denominada péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) liberada por el intestino después de comer, aprobado en nuestro país para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. En los pacientes con obesidad produce pérdida de peso al disminuir el apetito y aumentar la saciedad, mejorando el control de la alimentación y reduciendo la ingesta de calorías.

Los resultados de pérdida de peso obtenidos con semaglutida 2,4, tanto en los adultos como ahora en los adolescentes, suponen un avance significativo en el manejo de esta enfermedad.

Al igual que todos los medicamentos, semaglutida puede producir efectos adversos. Los más frecuentes ocurren a nivel gastrointestinal (principalmente náuseas, vómitos y diarrea). En general son transitorios y de intensidad leve o moderada pero en unos pocos casos pueden ser graves, por lo que el tratamiento precisa prescripción y supervisión médica.

Fecha: 26/02/2023.