

Artículo comentado: Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial

Autores del trabajo: le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, Startseva E, Unseld A, Hennige AM.

Citación (Revista): Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Feb 5 (Epub ahead of print)

DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00356-X.

Autor del comentario: Miguel A. Rubio Herrera

Objetivos del estudio: Investigar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del agonista dual de GLP1 y glucagón, Survodutida (BI 456906) en el manejo de la obesidad.

Población de estudio: Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego con diferentes dosis de survodutida en 386 participantes, de 18-75 años con índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m², sin diabetes. Asignados a dosis de 0,6; 2,4; 3,6 o 4,8 mg o placebo por vía subcutánea, una vez semanal, durante 46 semanas (20 semanas de escalamiento de dosis).

Resultados: Los cambios porcentuales de pérdida de peso con las diferentes dosis tras 46 semanas de tratamiento fueron: -6,2 % (-8,3 a -4,1; 0,6 mg); -12,5% (-14,5 a -10,5; 2,4 mg); -13,2 % (-15,3 a -11,2; 3,6 mg); -14,9 % (-16,9 a -13,0; 4,8 mg); -2,8 % (-4,9 a -0,7; placebo). Un 57,4 % de los participantes perdieron ≥ 15 % del peso inicial y un 32,8 % perdieron ≥ 20 %. Los efectos secundarios fueron de tipo gastrointestinal (75 % survodutida vs 42 % placebo), leves-moderado y transitorios. Se obtienen mejoras cardiometabólicas significativas (presión arterial, resistencia insulina, inflamación...).

Limitaciones: Estudio de fase II, de corta duración, por lo que la seguridad y efectividad a largo plazo debe esperar a estudios de fase III. La exclusión de personas con diabetes mellitus tipo 2 o esteatosis hepática, así como el desbalance en la inclusión (68 % mujeres), no permite aplicar resultados más generalizados en obesidad.

Conclusiones principales y opinión personal: Este estudio es de los primeros en mostrar cómo el agonismo dual (GLP1 y glucagón) es más potente que cuando se emplea GLP1 aislado, como semaglutida 2,4 mg/semanal. La seguridad y efectos secundarios son similares, pero su efectividad será mayor a largo plazo.

Aplicabilidad clínica y perspectivas de investigación derivadas del estudio: El desarrollo de agonistas basados en hormonas gastrointestinales estimuladas por nutrientes (como GLP1 y glucagón) de segunda generación van a proporcionar pérdidas de peso de dos dígitos (≥ 15 %) en al menos 2 de cada 3 pacientes. Además, glucagón tiene un potencial efecto termogénico y de reducción de lipogénesis de novo hepática (de interés en esteatosis-esteatohepatitis) que deberán evaluarse con más precisión en adelante.

Resumen para la población general: Se muestran los resultados de la combinación de 2 agonistas de hormonas gastrointestinales (GLP1-glucagón), involucradas en el control del apetito y del peso corporal, mostrando una eficacia de pérdida de peso (≥ 15 %) en más del 50 % de los participantes, con mejoras sustanciales de factores de riesgo cardiovasculares y seguramente de calidad de vida. La escasez de efectos secundarios permitirá un empleo a largo plazo sin apenas limitaciones.

Fecha: 12 de febrero de 2024