



Semaglutida

El lado oscuro

Side effects

MSc. Dra. Tatiana Roy



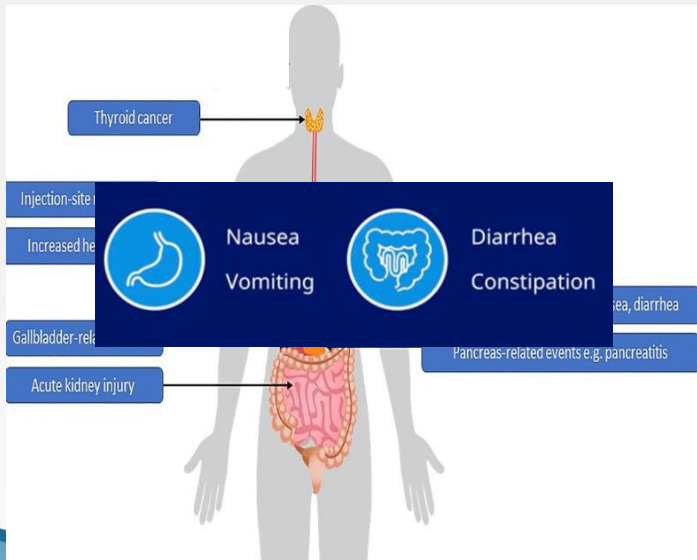
Desde 1975

Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review

Natasha Chidekel Bergmann MD, Melanie J. Davies MD, Ildiko Lingway MD, Filip K. Knop MD

Efectos Adversos

	STEP 1 ²⁸		STEP 2 ²⁹		STEP 3 ⁴⁰		STEP 4 ^{41a}		STEP 5 ⁴²		STEP 6 ⁴³			
	Weight management		Weight management in type 2 diabetes		Weight management with intensive behavioural therapy		Sustained weight management		Two-year weight management		Semaglutide vs. liraglutide			
n (%) of participants with AEs	Semaglutide 2.4 mg (n = 1306)	Placebo (n = 655)	Semaglutide 2.4 mg (n = 403)	Semaglutide 1.0 mg (n = 402)	Placebo (n = 402)	Semaglutide 2.4 mg (n = 407)	Placebo (n = 204)	Semaglutide 2.4 mg (n = 535)	Placebo (n = 268)	Semaglutide 2.4 mg (n = 152)	Placebo (n = 152)	Semaglutide 2.4 mg (n = 126)	Liraglutide 3.0 mg (n = 127)	Placebo ^b (n = 85)
Any AE	1171 (89.7)	566 (86.4)	353 (87.6)	329 (81.8)	309 (76.9)	390 (95.8)	196 (96.1)	435 (81.3)	201 (75.0)	146 (96.1)	136 (89.5)	120 (95.2)	122 (96.1)	81 (95.3)
Serious AEs	128 (9.8)	42 (6.4)	40 (9.9)	31 (7.7)	37 (9.2)	37 (9.1)	6 (2.9)	41 (7.7)	15 (5.6)	12 (7.9)	18 (11.8)	10 (7.9)	14 (11.0)	6 (7.1)
AE leading to discontinuation	92 (7.0)	20 (3.1)	25 (6.2)	20 (5.0)	14 (3.5)	24 (5.9)	6 (2.9)	13 (2.4)	6 (2.2)	9 (5.9)	7 (4.6)	4 (3.2)	16 (12.6)	3 (3.5)
GI disorders leading to discontinuation	59 (4.5)	5 (0.8)	17 (4.2)	14 (3.5)	4 (1.0)	14 (3.4)	0	NA	NA	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	8 (6.3)	1 (1.2)
Fatal events	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
GI AEs reported in ≥10% of participants^c														
Nausea	577 (44.2)	114 (17.4)	136 (33.7)	129 (32.1)	37 (9.2)	237 (58.2)	45 (22.1)	75 (14.0)	13 (4.9)	81 (53.3)	33 (21.7)	77 (61.1)	75 (59.1)	19 (22.4)
Diarrhoea	412 (31.5)	104 (15.9)	86 (21.3)	89 (22.1)	48 (11.9)	147 (36.1)	45 (22.1)	77 (14.4)	19 (7.1)	53 (34.9)	36 (23.7)	35 (27.8)	23 (18.1)	22 (25.9)
Vomiting	324 (24.8)	43 (6.6)	88 (21.8)	54 (13.4)	11 (2.7)	111 (27.3)	22 (10.8)	55 (10.3)	8 (3.0)	46 (30.3)	7 (4.6)	32 (25.4)	26 (20.5)	5 (5.9)
Constipation	306 (23.4)	62 (9.5)	70 (17.4)	51 (12.7)	22 (5.5)	150 (36.9)	50 (24.5)	62 (11.6)	17 (6.3)	47 (30.9)	17 (11.2)	49 (38.9)	40 (31.5)	20 (23.5)
Safety focus areas														
GI disorders	969 (74.2)	314 (47.9)	256 (63.5)	231 (57.5)	138 (34.3)	337 (82.8)	129 (63.2)	224 (41.9)	70 (26.1)	125 (82.2)	82 (53.9)	106 (84.1)	105 (82.7)	47 (55.3)
Gall-bladder-related disorders	34 (2.6)	8 (1.2)	1 (0.2)	4 (1.0)	3 (0.7)	20 (4.9)	3 (1.5)	15 (2.8)	10 (3.7)	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (1.2)
Hepatic disorders	31 (2.4)	20 (3.1)	10 (2.5)	10 (2.5)	14 (3.5)	8 (2.0)	4 (2.0)	11 (2.1)	4 (1.5)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (3.5)
Acute pancreatitis	3 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Cardiovascular disorders	107 (8.2)	75 (11.5)	6 (1.5)	6 (1.5)	5 (1.2)	40 (9.8)	22 (10.8)	26 (4.9)	30 (11.2)	17 (11.2)	32 (21.1)	16 (12.7)	18 (14.2)	9 (10.6)
Allergic reactions	96 (7.4)	54 (8.2)	26 (6.5)	22 (5.5)	18 (4.5)	35 (8.6)	19 (9.3)	26 (4.9)	11 (4.1)	23 (15.1)	8 (5.3)	9 (7.1)	11 (8.7)	10 (11.8)
Injection-site reactions	65 (5.0)	44 (6.7)	12 (3.0)	6 (1.5)	10 (2.5)	22 (5.4)	12 (5.9)	14 (2.6)	6 (2.2)	10 (6.6)	15 (9.9)	0	14 (11.0)	5 (5.9)
Malignant neoplasms	14 (1.1)	7 (1.1)	5 (1.2)	7 (1.7)	8 (2.0)	3 (0.7)	1 (0.5)	6 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.3)	4 (2.6)	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (1.2)
Psychiatric disorders	124 (9.5)	83 (12.7)	24 (6.0)	23 (5.7)	15 (3.7)	60 (14.7)	24 (11.8)	46 (8.6)	35 (13.1)	26 (17.1)	25 (16.4)	7 (5.6)	19 (15.0)	9 (10.6)
Acute renal failure	3 (0.2)	2 (0.3)	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.2)
Hypoglycaemia	8 (0.6)	5 (0.8)	23 (5.7)	22 (5.5)	12 (3.0)	2 (0.5)	0	3 (0.6)	3 (1.1)	4 (2.6)	0	0	1 (0.8)	0



Perspective

Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus

Juan J. Gorgojo-Martínez ^{1,†}, Pedro Mezquita-Raya ^{2,†}, Juana Carretero-Gómez ^{3,†}, Almudena Castro ⁴, Ana Cebrián-Cuenca ⁵, Alejandra de Torres-Sánchez ², María Dolores García-de-Lucas ⁶, Julio Núñez ⁷, Juan Carlos Obaya ⁸, María José Soler ⁹, José Luis Górriz ^{10,*} and Miguel Ángel Rubio-Herrera ¹¹

Table 1. Frequency of GI AEs in clinical trials with GLP-1 RA in people with obesity or T2D.

GLP-1 RA	Program	Refs	Patient Profile	Dose	Method of Administration	Nausea	Vomiting	Diarrhoea	Constipation
Semaglutide	SUSTAIN	9	T2D	1 mg	s.c. once weekly	15–24	7–15	7–19	4–7
Semaglutide	STEP	10	Obesity *	2.4 mg	s.c. once weekly	14–58	22–27	10–36	12–37
Semaglutide	PIONEER	11	T2D	14 mg	p.o. SID	8–23	6–12	5–15	7–12

OASIS: EA oral semaglutide 50 mg (307 [92%] of 334) vs placebo (285 [86%] of 333).

EA GI 268 (80%) oral semaglutide 50 mg and 154 (46%) with placebo.



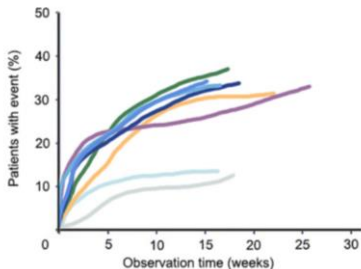
Desde 1975

Náuseas

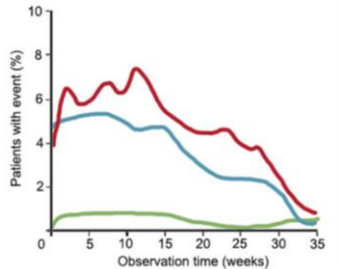


- EA GI más frecuente que surge al iniciar
- La frecuencia varía entre los ensayos, oscila entre 8 - 58%
- Mayor prevalencia durante las primeras 4 a 5 sem de tto, cuando el vaciamiento gástrico se retrasa de manera más significativa y luego disminuye
- Suelen ser LEVES a moderados
- Desaparecen 8 días o menos después de su aparición

A Time to onset of first Nausea event (oral and subcutaneous semaglutide)



B Patients experiencing Nausea (subcutaneous semaglutide)



■ Oral semaglutide 2.5 mg ■ Oral semaglutide 40 mg
■ Oral semaglutide 5 mg ■ Oral semaglutide 40 mg 8-week dose escalation
■ Oral semaglutide 10 mg ■ Oral semaglutide 40 mg 2-week dose escalation
■ Oral semaglutide 20 mg ■ Subcutaneous semaglutide

— Subcutaneous semaglutide 0.5 mg
— Subcutaneous semaglutide 1.0 mg
— Insulin glargine

Vómitos

- frecuencia oscila entre 5 - 27%
- menor que las náuseas
- desaparecen en 1 a 8 días



Diarrea

- La frecuencia varía entre 5-36%
- Inicio: primeras 4 sem de tto, después incidencia disminuye
- Duran aprox 3 días
- puede exacerbar en pctes con metformina, especialmente si también omeprazol.



Estreñimiento

- frecuencias 4 - 12%, algunos ensayos 25 y 37% en pctes con OB
- series del mundo real confirmaron que el estreñimiento ocurre con más frecuencia en pctes con SP/OB que DM2
- Inicio en las primeras 16 sem de tto, particularmente en los primeros 28 días
- duran más que los de otros EAGI, Persisten 47 días en promedio en pctes con OB
- Consecuencia de la sensación de plenitud gástrica existe una reducción de la ingesta de agua



EA GI – Interrupción del tto

Interrupción del tratamiento en una minoría de pacientes (menos 5-10%) en los ECA en DM2 o sobrepeso/obesidad, aunque es probable que las tasas sean más altas en la práctica clínica





EA menos frecuentes



Desde 1975

Complicaciones Pancreatobiliares

Tabla 3. Frecuencia de complicaciones pancreatobiliares en ensayos clínicos con AR GLP-1 en personas con obesidad o diabetes tipo 2.

GLP-1 AR	Programa	Árbitros	Paciente objetivo	Dosis	Administración	colecistitis	AP
Semaglutida	SOSTENER	9	diabetes tipo 2	1 mg	sc una vez por semana	0-2	0-<1
Semaglutida	PASO	10	Obesidad *	2,4 mg	sc una vez por semana	<1-3	0-<1
Semaglutida	PIONERO	11	diabetes tipo 2	14 mg	po QD	0-<1	0-<1



Gorgojo-Martínez, JJ; et al. Recomendaciones clínicas para el manejo de eventos adversos gastrointestinales en pacientes tratados con agonistas del receptor de Glp-1: un consenso multidisciplinario de expertos. *J.Clin. Medicina.* 2023 , 12 , 145.

Desde 1975

Trastornos de la vesícula biliar

n (%) of participants with	STEP 1 ³⁸		STEP 2 ³⁹			STEP 3 ⁴⁰		STEP 4 ^{41a}		STEP 5 ⁴²		STEP 8 ⁴³		
	Weight management		Weight management in type 2 diabetes			Weight management with intensive behavioural therapy		Sustained weight management		Two-year weight management		Semaglutide vs. liraglutide		
	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Liraglutide	Placebo ^b
Gall-bladder-related disorders	34 (2.6)	8 (1.2)	1 (0.2)	4 (1.0)	3 (0.7)	20 (4.9)	3 (1.5)	15 (2.8)	10 (3.7)	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (1.2)

- la presencia de cálculos biliares no fue un criterio de exclusión en ninguno de los STEP
- STEP 1, 3 y 5, se notificaron trastornos relacionados con la vesícula biliar en una mayor proporción en los grupos de sema
- STEP 2 y STEP 4, menos pctes experimentaron trastornos con la vesícula en los grupos sema



From: **Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration**

JAMA Intern Med. 2022;182(10):1104-1106. doi:10.1001/jamainternmed.2022.3810

Revision del Sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA, 2005 al 2021

Table. Descriptive Characteristics of Patients With Acute Cholecystitis Associated With GLP-1 RAs Through September 16, 2021 (N = 36)^a

Characteristic	Patients taking dulaglutide, No. (n = 7)	Patients taking exenatide, No. (n = 21)	Patients taking lixisenatide, No. (n = 1)	Patients taking semaglutide, No. (n = 7) ^b	Total No. (n = 36)
Year of initial US approval	2014	2005	2016	2017	NA
Age, median (range), y	64 (40-85)	51 (14-76)	73 (NA)	47 (25-68)	55 (14-85)
Sex					
Female	2	12	0	5	19
Male	5	9	1	2	17
Country					
US	4	17	0	6	27
Other country ^c	3	4	1	1	9
Reason for use ^d					
Diabetes (type 1 or type 2)	7	20	1	5	33
Obesity or weight loss	0	2	0	2	4
Time to onset					
<90 d	4	9	1	3	17
90 to <365 d	3	3	0	4	10
≥365 d	0	9	0	0	9
Patient disposition					
Recovered, recovering	6	15	1	6	28
Died	0	3	0	0	3 ^e
Not reported	1	3	0	1	5
Recent weight loss, n = 13					
Yes	1	7	0	1	9
No	2	1	0	1	4
Dose					
Low ^f	4	7	1	2	14
Medium	3	NA	0	1	4
High ^g	0	13	0	1	14
Not reported	0	1	0	3	4

Abbreviations: GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; NA, not applicable.

^a Only includes GLP-1 RAs that did not have an acute gallbladder disease warning and precaution in the US Prescribing Information (USPI) as of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System search date September 16, 2021.

^b There were no reports meeting our case definition for oral semaglutide (year of US approval 2019).

^c Includes Belgium (exenatide), Canada (semaglutide), Denmark (dulaglutide), Great Britain (dulaglutide), Italy (exenatide), Japan (dulaglutide, exenatide, lixisenatide), and Korea (exenatide).

^d Reports can list one or more reasons for use.

^e Included 2 patients with pancreatitis and 1 with fatal liver necrosis (although there was confounding with prior fatty liver disease and possible thalassemia minor).

^f USPI recommended starting dose.

^g USPI maximum recommended dose for GLP-1 RAs indicated for glycemic control.

Complicaciones biliares

Su asociación, **inusual**, se ha relacionado con una combinación de factores:

-**PP** relevante puede promover la litogenicidad biliar. (prevalencia de nuevos cálculos 10-12% dp de 8-16 sem de dieta baja en calorías y más del 30% en 12-18 meses dp de bypass)

-**acción directa del fármaco sobre la secreción biliar** (supresión de la colecistoquinina) y/o la **modificación de la motilidad de la vesícula biliar** (reducción del vaciado 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

Livun He, MM; Jialu Wan, MM; Fan Pine, MD; Na Yan, MM; Jinevue Huane, MM; Yuxiu Li, MD; Linieline Xu, MD; Wei Li, MD; Huabine Zhane, MD

- 76 ECA con 103.371 pacientes
- **Fuentes de datos:** MEDLINE/PubMed, EMBASE, Web of Science y Cochrane Library
- Asociación uso AGLP1 y el riesgo de enfermedades de la Vesícula biliar



Desde 1975

Outcomes	No. of studies	No. of events/total		ARD (95% CI) per 10000 persons/year	I ² , % (95% CI)	Relative risk (95% CI)	Increased risks with controls	Increased risks with GLP-1 RAs	Test of effect (P value)	Q test (P value)
		GLP-1 RAs groups	Control groups							
Gallbladder or biliary disease	76	916/57856	544/45515	27(17 to 38)	0 (0-27)	1.37 (1.23-1.55)			<.001	.86
Cholelithiasis	61	454/53674	287/42212	14 (5 to 24)	0 (0 to 30)	1.27 (1.10 to 1.47)			.001	.99
Cholecystitis	53	302/49491	187/40574	10 (4 to 18)	0 (0 to 32)	1.36 (1.14 to 1.62)			<.001	.99
Biliary disease	21	77/36225	41/32741	2 (0 to 5)	0 (0 to 48)	1.55 (1.08 to 2.22)			.02	.99
Cholecystectomy	7	125/13690	61/11479	9 (3 to 17)	0 (0 to 71)	1.70 (1.25 to 2.32)			<.001	.49
Biliary cancer	12	25/31010	15/30026	5 (-3 to 20)	0 (0 to 58)	1.43 (0.80 to 2.56)			.22	.86

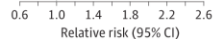


Table. Factors and Risks of Gallbladder or Biliary Diseases in 76 Randomized Clinical Trials of GLP-1 RA Drug Use

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 meta-regression 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).

JAMA Intern Med.
2022;182(5):513-519.
doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338

- Uso de **AR GLP-1** se asoció con un mayor riesgo de enfermedades de la vesícula biliar o biliares, especialmente cuando se usan en dosis más altas, durante períodos más prolongados y para perder peso.

JAMA Intern Med. 2022;182(5):513-519. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338



Desde 1975

Pancreatitis AGUDA

n (%) of participants with	STEP 1 ³⁸		STEP 2 ³⁹		STEP 3 ⁴⁰		STEP 4, ^{41a}		STEP 5 ⁴²		STEP 8 ⁴³		
	Weight management		Weight management in type 2 diabetes		Weight management with intensive behavioural therapy		Sustained weight management		Two-year weight management		Semaglutide vs. liraglutide		
	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Liraglutide	Placebo ^b
Acute pancreatitis	3 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

- STEP 1 a 5, se excluyeron ptes con antecedentes o presencia de pancreatitis crónica, o con PA en los últimos 180 días.
- Muy pocos informes de PA y no hubo diferencias en los grupos semaglutida vs placebo
- STEP 3, se obs aumento en la amilasa

En 1pcte tratado con sema,
1pcte aumento de la lipasa



- No hay reportes de casos en PIONEER 1,4,5,7,8,9,10 y SUSTAIN 1,4,5,7,8,9,10
- PIONEER 2: 1/1 Empa
- PIONEER 3: 1/1 Sita
- PIONEER 6: 1/3 PLACEBO
- SUSTAIN 2: 1/0 SITA
- SUSTAIN 3: 2/3 EXENATIDE
- SUSTAIN 6: 3/12 PLACEBO

Los pctes con DM con ID de GLP-1RA a menudo tienen factores de riesgo concomitantes de pancreatitis (OB, mayor duración DM y co-medicación)



Glucagon-Like Peptide-1 Agonists and Risk of Acute Pancreatitis in Patients with Type 2 Diabetes

Heidi Storgaard¹, Frederik Cold¹, Lise L. Gluud^{2,3}, Tina Vilsbøll^{1,3} and Filip K. Knop^{1,3,4}

- Revisión sistemática de ECA con placebo que investigan el efecto de los GLP-1RA en DM2 con metanálisis de largo plazo (min 24 m).
- 9.347 ptes con GLP-1RA y 9.353 placebo. Evaluaron la PA como un evento adverso predefinido y adjudicado de forma independiente
- número de pacientes con PA: 32 (GLP-1RA) y 43 (placebo)
- **GLP1-RA no se asoció con mayor riesgo de PA en pacientes con DM2.**



- **Amilasa y lipasa** son biomarcadores de inflamación pancreática y se miden de forma rutinaria en ensayos clínicos de terapias basadas en incretinas como requisito regulatorio.
- Se han descrito elevaciones de amilasa (36%) y lipasa (9-55%) con GLP-1RA; sutil y asintomático.
- No se sabe si el control rutinario de estas enzimas puede predecir la aparición posterior de PA. Con liraglutida no se asoció.
- **FDA/EMA:** incluye advertencia y precaución con PA al prescribir semaglutida tanto en DM2/OB
- Consenso de **la AACE** sobre el tto de la DM2 recomienda que los GLP-1RA se utilicen con precaución en ptes con antecedentes de pancreatitis (falta de ensayos clínicos), y que el tto debe suspenderse si se desarrolla PA



Desde 1975

Reacciones en el lugar de la inyección

n (%) of participants with	STEP 1 ³⁸		STEP 2 ³⁹		STEP 3 ⁴⁰		STEP 4, ^{41a}		STEP 5 ⁴²		STEP 8 ⁴³			
	Weight management		Weight management in type 2 diabetes		Weight management with intensive behavioural therapy		Sustained weight management		Two-year weight management		Semaglutide vs. liraglutide			
	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Liraglutide	Placebo ^b
Injection-site reactions	65 (5.0)	44 (6.7)	12 (3.0)	6 (1.5)	10 (2.5)	22 (5.4)	12 (5.9)	14 (2.6)	6 (2.2)	10 (6.6)	15 (9.9)	0	14 (11.0)	5 (5.9)

- Nódulo, prurito, hematomas, decoloración, induración, dolor, cualquier evento en el lugar de la inyección
- Estudios fase 3: 0,6% con 0,5 mg, 0,3% con 1 mg y 0,8% grupos comparación
- SUSTAIN 6 y 7 (1%-2 %), SUSTAIN 3 informó nódulos (1,2%)
- no hay señales de que esto sea mayor con Sema vs placebo. Ninguna se consideró grave y nunca fue un motivo para suspender el tratamiento



Hipoglicemia

- GLP-1RA: mecanismo de acción dependiente de glucosa, no se esperan hipoglucemias sintomáticas
- Todos los eventos de hipoglucemia grave ocurrieron en pacientes que recibían tratamiento concomitante con insulina o sulfonilurea en el momento del evento.



-STEP4: incidencia fue igualmente baja 0,1% período inicial de preinclusión de sema(20 sem), y posteriormente 0,6% continuaron con semaglutida 2,4 mg y en el 1,1% de los participantes que cambiaron. al placebo



	STEP 1 ³⁸		STEP 2 ³⁹		STEP 3 ⁴⁰		STEP 4, ^{41a}		STEP 5 ⁴²		STEP 8 ⁴³			
	Weight management		Weight management in type 2 diabetes		Weight management with intensive behavioural therapy		Sustained weight management		Two-year weight management		Semaglutide vs. liraglutide			
n (%) of participants with	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Placebo	Semaglutide	Liraglutide	Placebo ^b
Hypoglycaemia	8 (0.6)	5 (0.8)	23 (5.7)	22 (5.5)	12 (3.0)	2 (0.5)	0	3 (0.6)	3 (1.1)	4 (2.6)	0	0	1 (0.8)	0



Cáncer?



Desde 1975

Tumores de células C de tiroides

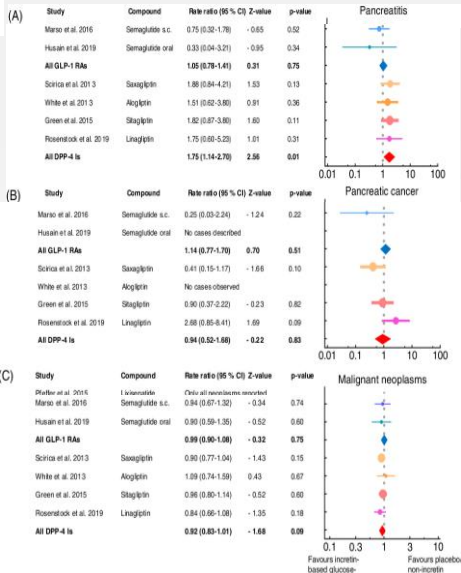
- En roedores se ha informado que causan tumores de células C de tiroides, incluidos CMT. No se ha determinado la relevancia humana de esto.
- La prevalencia del CMT es muy baja (2-4%) de todos los ca de tiroides.
- STEP 1 a 5: los ptes con antecedentes personales o familiares 1° grado de MTC o MEN2 fueron excluidos. No se informaron casos de CMT. No hubo desequilibrios en los niveles de calcitonina
- SUSTAIN: 3 eventos neoplasia maligna de tiroides, 2 en sema (n=5933) y 1 en el grupo de comparación (n=4736). Ninguno fue CMT. No se observaron diferencias en los niveles de calcitonina.
- PIONEER: 4 neoplasias malignas de tiroides con sema vs 1 en el grupo de comparación. 1MTC en un pte con nódulos preexistentes y calcitonina elevada al inicio del estudio



Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials

Mirna Abd El Aziz MD, Oscar Cahyadi MD, Juris J. Meier MD, Wolfgang E. Schmidt MD, Michael A. Nauck MD

- metanálisis de casos de PA, Ca de páncreas y cualquier neoplasia maligna en ensayos CVOT con AGLP-1 e iDPP-4.
- 55 921 pacientes
- No indicaron un riesgo significativamente elevado
- 5/11 ensayos (estudios de ARGLP-1) proporcionaron datos sobre el ca medular de tiroides. 3 casos en pctes expuestos a ARGLP-1 vs 2 pctes con placebo





Ideación Suicida??



Desde 1975

Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort

[William Wang](#), [Nora D. Volkow](#) , [Nathan A. Berger](#), [Pamela B. Davis](#), [David C. Kaelber](#) & [Rong Xu](#) 

Ideación suicida en pacientes con SP/OB

Estudio Observacional retrospectivo

240.618 ptes con SP/OB no previous history of suicidal ideation.
semaglutida VS MAO no AGLP1R, (bupropion, naltrexone, orlistat, topiramate, phentermine, setmelanotide)

The mean follow-up time was 160.5 ± 18.4 days for the semaglutide group and 150.2 ± 26.8 days for the non-GLP1R MAO

Población	Semaglutida grupo	Agonista no GLP1R grupo de medicamentos contra la obesidad	FC (IC del 95 %)
Global (n = 52.783 por grupo)	0,11% (60)	0,43% (226)	0,27 (0,20–0,36)
Mujeres (n = 39.004 por grupo)	0,11% (43)	0,35% (136)	0,32 (0,23–0,45)
Hombres (n = 13.191 por grupo)	0,13% (17)	0,64% (85)	0,20 (0,12–0,34)
Edad <45 años (n = 19.650 por grupo)	0,17% (33)	0,51% (100)	0,34 (0,23–0,50)
Edad 46-64 años (n = 24.508 por grupo)	0,09% (22)	0,34% (84)	0,26 (0,16–0,42)
Edad ≥65 años (n = 8.106 por grupo)	0,12% (10)	0,31% (25)	0,28 (0,12–0,64)
Negro (n = 8.288 por grupo)	0,12% (10)	0,42% (35)	0,20 (0,09–0,45)
Blanco (n = 37.133 por grupo)	0,14% (50)	0,39% (145)	0,35 (0,25–0,48)
Etnia hispana (n = 3.666 por grupo)	0,27% (10)	0,49% (18)	0,40 (0,17–0,95)

- Sema tuvo un riesgo significativamente menor de ideación suicida incidente vs MAO no AGLP1R
- De 52.783 pctes del grupo sema ninguno informó intentos de suicidio durante el seguimiento de 6 mdp de la prescripción de sema
- 14/52.783 pctes informaron intentos de suicidio en el grupo emparejado.

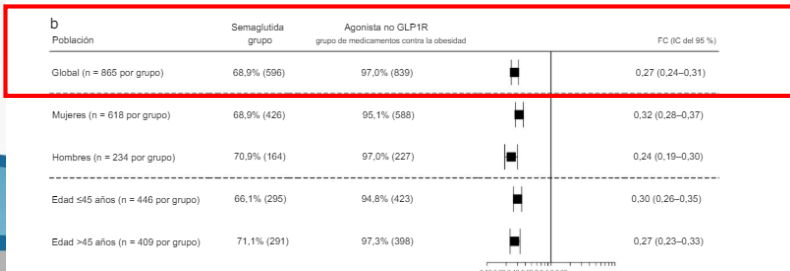
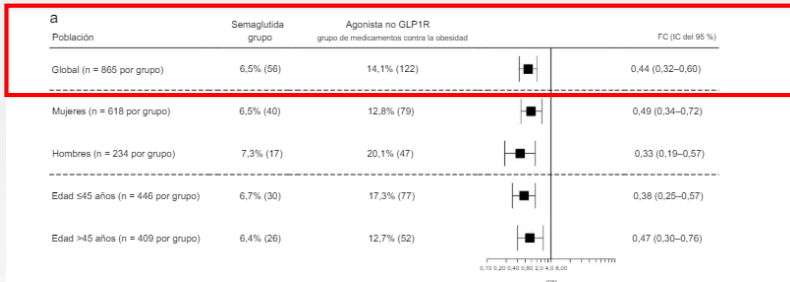


Ideación suicida recurrente en pacientes con sobrepeso u obesidad

- 7.847 pctes que tenían antecedentes previos de ideación suicida.
- Semaglutida vs MAO no AGLP1R,
- tiempo medio de seguimiento: $160,4 \pm 18,2$ días para semaglutida y $161,4 \pm 17,7$ días para MAO no AGLP1R .



Semaglutida se asoció con un riesgo significativamente menor de experiencia recurrente de ideación suicida y tuvo tasas más bajas de prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento para la ideación suicida en comparación al grupo de MAO no AGLP1R

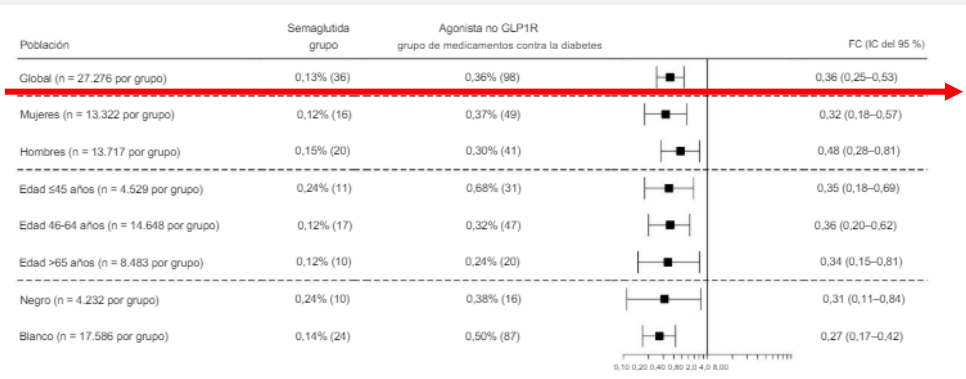


Ideación suicida en pacientes con DM2

- 1.572.885 pctes sin antecedentes previos de ideación suicida.
- Sema vs antidiabéticos no AGLP1R (insulina, metformina, SU, inhibidores de la alfa glucosidasa, tiazolidinedionas , iDPP-4, iSGLT2)
- El tiempo medio de seguimiento:
172,9 ± 7,8 días para sema
167,2 ± 13,0 días para el grupo de medicación antidiabética no agonista de GLP1R



- Semaglutida tuvo un riesgo significativamente menor de ideación suicida incidente que el grupo de medicación antidiabética no AGLP1R

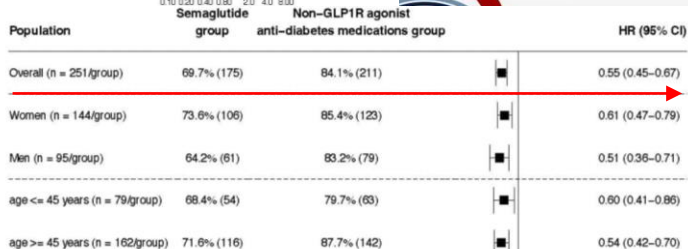
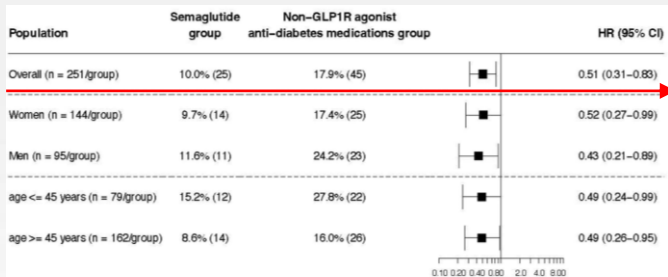


La ideación suicida recurrente en pacientes con DM2

- 16.970 pacientes con DM2 que tenían antecedentes previos de ideación suicida
- El tiempo medio de seguimiento fue de $165,9 \pm 14,1$ días para el grupo de sema y de $144,6 \pm 31,6$ días para el grupo de medicación antidiabética no agonista de GLP1R.



- Semaglutida se asoció con un riesgo significativamente menor de ideación suicida recurrente en comparación con el grupo de medicación antidiabética no AGLP1R
- semaglutida tuvo menores prescripciones de medicamentos relacionados con el tratamiento de ideación suicida en comparación con el grupo de medicamentos antidiabéticos no AGLP1R



- Asociación de Semaglutida con ideas suicidas tanto incidentes como recurrentes en pctes con DM2 durante seguimientos más prolongados (1, 2 y 3 años)
- En comparación con los medicamentos antidiabéticos no aGLP1R, la semaglutida se asoció con un menor riesgo de ideación suicida



Otros EA

- **FC:** SUSTAIN 6, aumento de la FC corregida con placebo de **2,75 lpm para la dosis de 0,5 mg de sema y de 3,2 lpm para 1,0 mg.** No se asoció con eventos cardíacos adversos.
- **IRA:** SUSTAIN 6, similar sema y placebo. PIONEER6: 2% con sema y 2,3% placebo. Aún no se ha evaluado si esto es estadística o clínicamente significativo.
- **REACCION ALERGICA:** potencial inmunogénico de los fármacos a base de proteínas. SUSTAIN: 4 pctes por otros fármacos concomitantes. **Hasta el momento no se han atribuido casos de reacciones anafilácticas a la semaglutida**












Como lo manejamos???



Desde 1975

Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice

Sean Wharton ^a, Melanie Davies ^{b,c}, Dror Dicker ^d, Ildiko Lingvay ^e, Ofri Mosenzon ^f, Domenica M. Rubino ^g
and Sue D. Pedersen ^h

Education and explanation

Escalation to an appropriate dose

Effective management of GI side effects

The three 'E's'¹

Educación del paciente antes del inicio de la ARGLP-1

1. Eating habits



2. Food composition



3. Lifestyle



E ducation and explanation

🗨️ Patient consultation & counseling

- Counsel patients on:
 - The potential for GI side effects and their typically mild-to-moderate, temporary nature
 - Dietary modifications: recommend reducing meal size, mindfulness to stop eating once full, avoiding eating when not hungry, avoiding high-fat or spicy food, and moderating alcohol intake
- Discuss any current GI symptoms, treat if needed, and counsel the patient on how to manage any potential worsening after GLP-1RA initiation

E scalation to an appropriate dose

📈 Initiation with gradual dose escalation

- Follow the gradual dose escalation strategy recommended in the GLP-1RA prescribing information
- Consider slower dose escalation for patients reporting challenges with GI symptoms in the first few weeks of treatment

If patient presents with GI side effects

Gradual – Individual - Flexible



Effective management of GI side effects

Short-term or mild side effects

Patient counseling on dietary modifications for upper GI side effects
Recommend increasing fiber and water intake for constipation, and consider stool softeners

If unresolved

Persistent or more severe GI effects

II Pause GLP-1RA dose escalation

Differential diagnosis

Identify/rule out any underlying GI disorders

Optional

Pharmacological treatment

Over-the-counter remedies for the GI symptoms may be considered (not universally recommended). Any use should be short term only

GERD treatment

If GERD exacerbation or onset is identified, consider proton-pump inhibitors or H2-blockers. Use should be short term only

Maintaining hydration & dietary intervention

Advise patients on maintaining hydration and consider suggesting smaller volumes of food intake
If vomiting is severe, persistent and symptomatic, consider emergent care

If unsuccessful

If unsuccessful

GLP-1RA dose adjustment

Consider using lower doses for patients unable to tolerate the standard maintenance doses

If unsuccessful

Switching to an alternative GLP-1RA

Consider switch to an alternative GLP-1RA, if available

Optional

If unsuccessful

Pharmacological treatment

Consider short-term antiemetic use for nausea/vomiting in select patients on a case-by-case basis (not universally recommended)

GLP-1RA treatment cessation

Stop GLP-1RA treatment and consider other therapies

Figura 2. Pautas específicas adicionales para cada EA GI por separado.



Nausea

Eat crackers, apples, mint, ginger-based drinks 30 min after GLP-1 RA

Avoid strong smells

The infographic for Nausea features a red circular icon with a stomach and an exclamation mark. Below it, three circular icons show crackers and an apple, a cup of tea with ginger, and a woman looking at a clock. A text box below these icons reads "Eat crackers, apples, mint, ginger-based drinks 30 min after GLP-1 RA". To the right, an illustration shows a person holding their head with lightning bolts above it, and a text box below reads "Avoid strong smells".



Vomiting

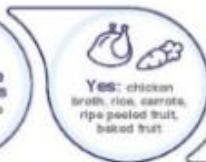
Generous hydration

More frequent meals, in smaller amounts

The infographic for Vomiting features a red circular icon with a person vomiting. Below it, two circular icons show a water bottle and a bowl of food. Text boxes below these icons read "Generous hydration" and "More frequent meals, in smaller amounts".



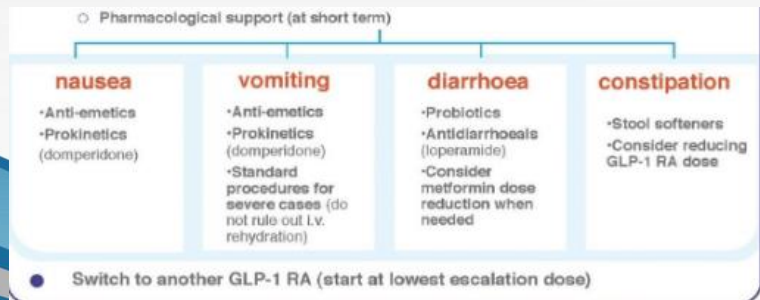
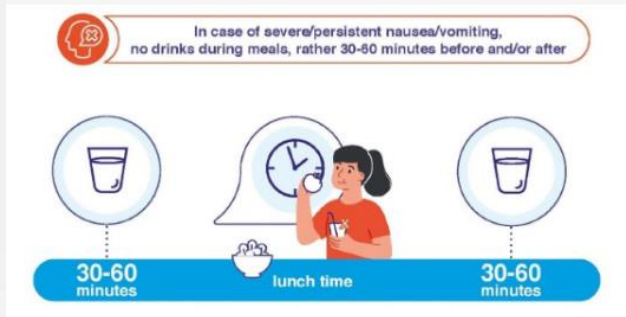
Diarrhoea



Constipation



Figura 3. Directrices específicas adicionales para EA gastrointestinales inusualmente graves/persistentes.



Conclusión

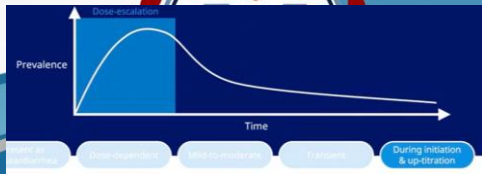
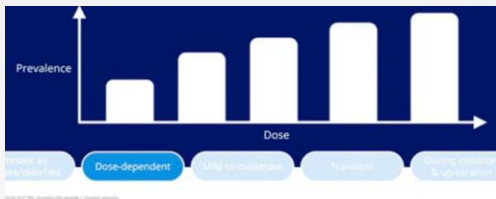
- Semaglutida fue bien tolerada.
- El perfil de seguridad fue consistente con el perfil conocido de los GLP-1RA.



Nausea
Vomiting



Diarrhea
Constipation



Conclusión

- Aumenta el riesgo de colestiasis.
- Hasta la fecha no han surgido problemas importantes de seguridad, aunque en este momento no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre el cáncer de páncreas, el cáncer de tiroides y neoplasias malignas.
- Recomendaciones dietéticas, de estilo de vida y el aumento gradual de la dosis puede ayudar a aliviar o prevenir los efectos secundarios GI y así evitar que los ptes con DM2 y/u OB abandonen el tto, beneficiándose así de su efecto superior sobre el control glucémico y la pp.



Desde 1975

Muchas gracias!



Endorsed by
ACP
American College of Physicians

V BOARD
DE MEDICINA
INTERNA PARAGUAY
IX Curso Nacional de Recertificación

2024 30 - 31 de Octubre
1 - 2 de Noviembre
Resort Yacht y Golf Club Paraguayo

©WWE, Andre Dib

The poster features a blue and yellow parrot perched on a rock in the foreground. The background shows a pond with lily pads and a sunset sky. The logo of the Paraguayan Society of Internal Medicine (SIP) is visible in the top left corner.









Desde 1975