

ORIGINAL

Valoración en vida real de la eficacia y de la seguridad del cambio de dulaglutida semanal a semaglutida semanal: estudio SEMA-SWITCH



Felipe Pardo Lozano^{a,*}, Arantxa Rubio Marcos^b, Rosa Casañ Fernández^c, Amparo Bartual Rodrigo^c, Sergio Martínez-Hervás^{c,d,e,f} y Francisco Javier Ampudia-Blasco^{c,d,e}

^a Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Plana, Castellón, España

^b Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital IMED Valencia, Valencia, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^d Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

^e Departament de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat de València (UV), Valencia, España

^f CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM), Madrid, España

Recibido el 6 de octubre de 2024; aceptado el 9 de enero de 2025

Disponible en Internet el 22 de marzo de 2025

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Agonistas del
receptor de GLP-1;
Pérdida de peso;
Semaglutida;
Dulaglutida

Resumen

Introducción: Dulaglutida y semaglutida son agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP-1), de administración semanal, utilizados en el tratamiento de la hiperglucemia en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²).

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad del cambio de dulaglutida subcutánea (SC) a semaglutida SC en condiciones de vida real.

Material y métodos: Se incluyeron 123 personas con DM2 en tratamiento con dulaglutida SC, en monoterapia o en combinación con otros fármacos antihiperoglucemiantes, que cambiaron a semaglutida SC debido a una reducción insuficiente de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), necesidad de mayor pérdida de peso, o intolerancia gastrointestinal a dulaglutida. Se analizaron los cambios en HbA1c y peso a los 6, 12, 18 y 24 meses, y la variación de los efectos adversos asociados. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

Resultados: El tratamiento previo con dulaglutida (duración $16,9 \pm 13,8$ meses) se asoció con una reducción media del 0,38% en HbA1c ($p = 0,003$ vs. basal) y una pérdida de 1,3 kg ($p = 0,003$ vs. basal). Tras el cambio a semaglutida, se observó una reducción adicional en HbA1c a los 6, 12, 18 y 24 meses ($-0,43\%$, $p = 0,000$; $-0,54\%$, $p = 0,000$; $-0,38\%$, $p = 0,021$; $-0,12\%$, $p = 0,622$, respectivamente) y en peso ($-2,7$ kg, $p = 0,000$; $-3,7$ kg, $p = 0,000$; $-5,4$ kg, $p = 0,001$; $-4,2$ kg, $p = 0,000$, respectivamente). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: feparloz@gmail.com (F. Pardo Lozano).

Conclusiones: En condiciones de vida real, la transferencia de dulaglutida a semaglutida en pacientes con DM2 y obesidad se asocia con una reducción adicional de HbA1c y peso, sin cambios notables en la frecuencia de efectos adversos.

© 2025 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
GLP-1 receptor
agonists;
Weight loss;
Semaglutide;
Dulaglutide

Real-world evaluation of the efficacy and safety of switching from weekly dulaglutide to weekly semaglutide: The SEMA-SWITCH study

Abstract

Introduction: Dulaglutide and semaglutide are once-weekly administered GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) indicated for the treatment of hyperglycemia in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity (BMI ≥ 30 kg/m²).

Objective: To evaluate the efficacy and safety of switching from subcutaneous (SC) dulaglutide to SC semaglutide, in real-world conditions.

Materials and methods: A total of 123 individuals with T2DM on SC dulaglutide, either as monotherapy or with other antihyperglycemic drugs, who switched to SC semaglutide were included. This switch was motivated by insufficient reduction in glycated hemoglobin (HbA1c), the need for greater weight loss, or gastrointestinal intolerance associated with dulaglutide. Changes with semaglutide in HbA1c and weight at 6, 12, 18, and 24 months, as well as any changes in associated adverse effects. Data are expressed as mean \pm standard deviation.

Results: Previous treatment with dulaglutide (duration 16.9 ± 13.8 months) reduced HbA1c by 0.38% ($P = .003$ vs. baseline) and weight by -1.3 kg ($P = .003$ vs. baseline). After switching to semaglutide, an additional reduction in HbA1c levels was observed at 6, 12, 18, and 24 months (-0.43% , $P = .000$; -0.54% , $P = .000$; -0.38% , $P = .021$; -0.12% , $P = .622$, respectively) and in weight at 6, 12, 18, and 24 months (-2.7 kg, $P = .000$; -3.7 kg, $P = .000$; -5.4 kg, $P = .001$; -4.2 kg, $P = .000$, respectively) With no significant differences in the frequency of adverse effects after switching to semaglutide.

Conclusions: In real-world conditions, switching dulaglutide to semaglutide in obese patients with T2DM is associated with an additional reduction in HbA1c and weight, without notable changes in the frequency of adverse effects.

© 2025 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona incretina de 30 aminoácidos producida en el intestino con efectos beneficiosos en el metabolismo de la glucosa y la regulación del apetito. Su acción deriva de la estimulación de la secreción de insulina, la supresión de la secreción de glucagón y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico. Las opciones terapéuticas actuales para potenciar los efectos de las incretinas son el uso de inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4) y los agonistas del receptor GLP-1 (AR-GLP-1). Estos últimos son una opción terapéutica establecida en el tratamiento de la hiperglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad. Actúan mimetizando el efecto del GLP-1 para estimular la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente, disminuir la secreción posprandial de glucagón y enlentecer el vaciamiento gástrico. Todo ello produce un efecto anti-hiperglucemiante, con un riesgo intrínseco muy bajo de hipoglucemia¹⁻³. También actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) promoviendo la saciedad y reduciendo

la ingesta calórica, y con ello contribuyen a la pérdida de peso⁴⁻⁷. Además, algunos AR-GLP-1 han demostrado en pacientes con DM2 una reducción de la morbilidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, convirtiéndose así en la base del tratamiento junto con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)⁸⁻¹⁰. Recientemente contamos con más evidencia sobre el efecto beneficioso de los AR-GLP-1 en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) a través de un mecanismo de acción multifactorial que aún no es completamente comprendido pero que parece mejorar el daño hepático al promover una reducción en la esteatosis y la inflamación. Esta nueva línea de actuación es significativa, pues hasta el 70% de los pacientes con DM2 padecen NAFLD, y no disponemos de tratamientos específicos para combatirlo¹¹.

En los pacientes con DM2 y obesidad, los AR-GLP-1 de administración semanal (exenatida LAR, dulaglutida y semaglutida) consiguen un mayor descenso de HbA1c y más pérdida ponderal cuando se comparan con los AR-GLP-1 de administración diaria y menor vida media (exenatida,

liraglutida, lixisenatida). En los ensayos clínicos comparativos y aleatorizados, semaglutida ha demostrado ser más eficaz que el resto de AR-GLP-1 en la reducción de la HbA1c, siendo dulaglutida el segundo en potencia antihiperglucemiante¹²⁻¹⁵.

La mayor eficacia de semaglutida con respecto al resto de AR-GLP-1 podría estar relacionada con las características estructurales de la molécula¹⁶. Se trata de un AR-GLP-1 con una homología del 94% en la secuencia de aminoácidos con el GLP-1 endógeno, con tres modificaciones en su estructura que permiten una unión más prolongada a los receptores de GLP-1 y prolongan la vida media hasta aproximadamente una semana¹⁷. Además, al ser una molécula de pequeño tamaño puede llegar a regiones del SNC implicadas en el control de la ingesta. A esta característica se atribuye el hecho de que la pérdida ponderal con semaglutida sea superior a la de otros AR-GLP-1 de más tamaño como la dulaglutida, cuya entrada al SNC es más limitada¹⁸.

Aunque los estudios aleatorizados son los que aportan la mayor evidencia científica, están limitados con respecto a su validez externa, dado que estos estudios suelen incluir poblaciones de pacientes seleccionadas que pueden no reflejar las condiciones de prescripción en vida real¹⁹, en particular con respecto a los cambios entre diferentes AR-GLP-1. Existe escasa evidencia en condiciones en vida real sobre la efectividad y los posibles efectos adversos después del cambio de un AR-GLP-1 a otro. Los trabajos publicados compararon la transferencia de AR-GLP-1 de administración diaria o semanal con AR-GLP-1 de administración semanal²⁰⁻²². En ellos se demuestra superioridad tanto en reducción de HbA1c como en pérdida ponderal, tras el cambio de un AR-GLP-1 diario o semanal a semaglutida subcutánea (SC)²⁰⁻²³. Sin embargo, en los estudios encontrados se incluyeron un número reducido de pacientes en tratamiento previo con dulaglutida, el segundo AR-GLP-1 en potencia antihiperglucemiante entre los de administración semanal.

Por todo lo expuesto anteriormente, el estudio SEMA-SWITCH fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad, en iones de vida real, de la transferencia de dulaglutida SC semanal a semaglutida SC semanal. Al realizar la recogida y el análisis de datos, semaglutida oral no estaba comercializada en nuestro país, y por ello no fue incluida para hacer comparaciones en el estudio.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV).

Selección de pacientes

Se analizaron todas las prescripciones de semaglutida SC semanal en el área del HCUV desde mayo de 2019 (fecha de lanzamiento en España) hasta enero de 2021, encontrando un total de 482 pacientes. De estos, se seleccionó una muestra de 123 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

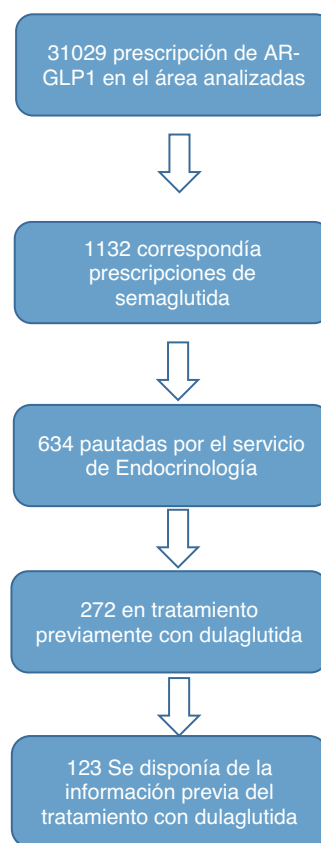


Figura 1 Selección de la muestra.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de DM2 e índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² que, antes de iniciar el tratamiento con semaglutida SC semanal, estaban o habían recibido previamente dulaglutida SC semanal.

Los pacientes seleccionados fueron aquellos en los que el cambio de tratamiento fue realizado por los facultativos especialistas en Endocrinología, asegurando así la adecuada recogida y seguimiento de la información. Los datos fueron recopilados retrospectivamente de las historias clínicas, complementados con información adicional obtenida telefónicamente cuando fue necesario. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes con datos incompletos o que no tuvieran un seguimiento mínimo de 6 meses después del cambio terapéutico (fig. 1).

Variables analizadas y seguimiento

Se recopilaron datos demográficos y clínicos de los pacientes, incluyendo edad, sexo, duración de la diabetes, tratamiento concomitante (metformina, iSGLT2) e insulina, IMC, nivel inicial de HbA1c, peso inicial y duración del tratamiento previo con dulaglutida.

El cambio de tratamiento de dulaglutida a semaglutida fue realizado por razones clínicas. Los motivos del cambio fueron por una reducción insuficiente de la HbA1c, (considerándose insuficiente cuando esta era igual o menor al 1% tras 6 meses de tratamiento) por necesidad de una mayor pérdida de peso (considerándose insuficiente cuando tras 6 meses de

Tabla 1 Características basales de la muestra

Características	Valor
Número de pacientes	123
Género	
Hombres (%)	66
Mujeres (%)	57
Edad (media \pm DE)	62 \pm 10, 8 años
IMC (media \pm DE)	37 \pm 5, 5 kg/m ²
Duración media DM2 (media \pm DE)	11, 5 \pm 9,1 años

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal.

tratamiento esta había sido inferior al 3% del peso) o por intolerancia gastrointestinal con dulaglutida. Se establecieron tres grupos de pacientes en función de dicho motivo para analizar si había diferencias entre ellos: el grupo 1 (G1), en el que el motivo del cambio era una eficacia insuficiente en reducción de HbA1c; el grupo 2 (G2), por una necesidad de mayor pérdida ponderal, y el grupo 3 (G3), por intolerancia al fármaco previo.

Se llevó a cabo un análisis comparativo de los cambios en la HbA1c y en el peso con respecto al inicio del tratamiento, que fueron evaluados a los 6, 12, 18 y 24 meses después del cambio terapéutico. Asimismo, se registraron los efectos adversos durante el período de seguimiento.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS-24 para datos apareados y medidas repetidas. Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), considerando significación estadística cuando $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo la aprobación de los pacientes en el momento del cambio y se mantuvo la confidencialidad de los datos durante la recogida y el análisis de los datos del estudio.

Resultados

Características basales de los pacientes.

Se incluyeron en el análisis un total de 123 pacientes con DM2 y obesidad (66 hombres y 57 mujeres), a los que se cambió su tratamiento de dulaglutida SC semanal a semaglutida SC semanal. La mayoría de estos cambios (82,4%) se debieron a una eficacia insuficiente en la reducción de HbA1c. La intolerancia gastrointestinal (10,4%) o la necesidad de una mayor pérdida de peso (7,2%) fueron, por este orden de frecuencia, otros motivos de cambio de tratamiento.

En el grupo de pacientes analizados, la edad media fue de 62 años, con un promedio de IMC de 37 kg/m² y una duración media de la diabetes de 11,5 años (tabla 1). Respecto al tratamiento concomitante, el 77,2% estaban en tratamiento con metformina, el 42,3% con iSGLT2 y el 50,4% con insulina.

Tabla 2 Datos de la eficacia con dulaglutida

Características	Valor	p
Duración de tratamiento (meses)	16,9 \pm 13,8	
HbA1c (%)	-0,38	$p < 0,001$
Peso (kg)	-1,3	$p < 0,001$

HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Eficacia del tratamiento

Cambios en HbA1c media

Previo al inicio del tratamiento con dulaglutida, la muestra presentaba un valor basal de HbA1c de $8,43 \pm 1,54\%$. El tratamiento con dulaglutida mostró una reducción media de HbA1c de $-0,38\%$ ($p = 0,003$) durante un período medio de tratamiento de $16,9 \pm 13,8$ meses (tabla 2).

En relación con el tratamiento con semaglutida, el valor de HbA1c basal fue de $7,99 \pm 1,32\%$. Tras el cambio a semaglutida, se observó una reducción adicional en los niveles de HbA1c a los 6, 12, 18 y 24 meses: $-0,43\%$ ($p = 0,000$), $-0,54\%$ ($p = 0,000$), $-0,38\%$ ($p = 0,021$) y $-0,12\%$ ($p = 0,622$), respectivamente (tabla 3 y fig. 2).

Pérdida de peso

Antes del inicio del tratamiento con dulaglutida el peso basal era de $101,59 \pm 17,72$ kg. Con dulaglutida, se registró una pérdida de peso media de $-1,3$ kg ($p = 0,003$) durante el período medio de tratamiento de $16,9 \pm 13,8$ meses (tabla 2).

Previo al cambio a semaglutida, el peso inicial era de $100,59 \pm 17,68$ kg. Tras el cambio a semaglutida, se evidenció una reducción de peso adicional y de mayor magnitud a los 6, 12, 18 y 24 meses: $-2,7$ kg ($p = 0,000$), $-3,7$ kg ($p = 0,000$), $-5,4$ kg ($p = 0,001$) y $-4,2$ kg ($p = 0,000$), respectivamente (tabla 3 y fig. 2).

Evaluación según motivo del cambio

Del total de 123 pacientes seleccionados para el estudio, se disponía información del motivo del cambio de 113 de ellos. El cambio a semaglutida fue en un 82,31% por eficacia insuficiente (G1), en un 7,96% por necesidad de mayor pérdida de peso (G2), y en un 9,73% por intolerancia (G3). Se realizó un análisis comparativo de los cambios en la HbA1c y en el peso con respecto al inicio del tratamiento, que fueron evaluados a los 6 y 12 meses. Al realizar el análisis por subgrupos no se encontraron diferencias significativas en función del motivo del cambio de tratamiento en la reducción de HbA1c y la pérdida ponderal (tabla 4).

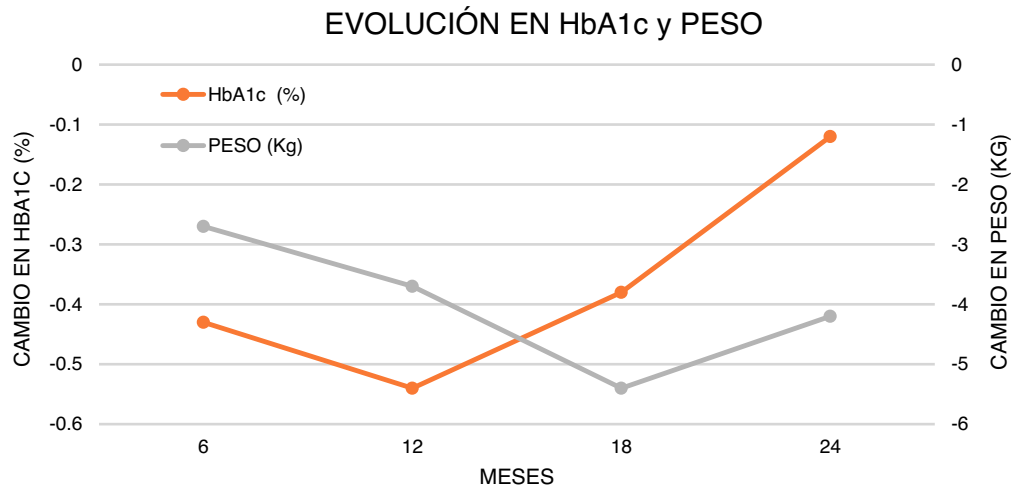
Efectos adversos

Durante el tratamiento con dulaglutida se registraron 20 efectos adversos, predominantemente leves, siendo 19 eventos gastrointestinales y una reacción cutánea leve. Tras el cambio a semaglutida se observaron 12 efectos adversos, mayormente gastrointestinales leves, y una reacción cutánea leve, además de un caso de cólico biliar. En 9 pacientes se suspendió el tratamiento con semaglutida, principalmente debido a preferencia por el dispositivo pre-

Tabla 3 Datos de la eficacia con semaglutida

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
HbA1c	−0,43% (p < 0,01)	−0,54% (p < 0,01)	−0,38% (p = 0,02)	−0,12 (p = 0,622)
Peso	−2,7 kg (p < 0,01)	−3,7 kg (p < 0,01)	−5,4 kg (p < 0,01)	−4,2 kg (p < 0,01)

HbA1c: hemoglobina glucosilada

**Figura 2** Evolución de la HbA1c y del peso.
HbA1c: hemoglobina glucosilada.

vio, eventos gastrointestinales leves o falta de respuesta (tabla 5).

Discusión

El objetivo principal del estudio fue analizar, en condiciones de vida real, la efectividad (medida como reducción adicional en HbA1c y peso) y seguridad (aparición de eventos adversos) del cambio de semaglutida a dulaglutida. Partiendo de los resultados obtenidos en el REWIND¹⁵, en el que dulaglutida SC semanal se asoció a una reducción media de HbA1c de −0,6% y una pérdida ponderal de −1,46 kg en comparación con placebo, se tomó la decisión de no incluir a pacientes que habían hecho el cambio desde otros AR-GLP-1 diferentes a dulaglutida, por ser este el segundo análogo más potente en la fecha en la que se realizó la recogida de datos. No existen estudios previos de cambio de dulaglutida a semaglutida en condiciones de vida real, pero sí con otros AR-GLP-1. Este es un aspecto diferencial de este estudio observacional frente a otros publicados. Nuestros resultados previos con dulaglutida (tabla 2) fueron ligeramente inferiores a los observados en el REWIND¹⁵, especialmente en descenso de HbA1c. Esto podría estar justificado por el sesgo de inclusión al analizar únicamente pacientes en los que se realizó un cambio de GLP-1 por mala respuesta previa. En la mayoría de pacientes el cambio se realizó por una eficacia insuficiente en cuanto a reducción de HbA1c (82,31%).

En nuestro país, varios estudios previos han evaluado la efectividad de los AR-GLP-1 en vida real²⁴⁻²⁷. El estudio observacional de Gorgojo-Martínez et al.²⁵ en pacientes con

DM2 en condiciones de vida real evaluó la efectividad de exenatida SC 2 veces al día (n = 116) frente a liraglutida SC una vez al día (n = 162) en un período de 52 semanas. Hubo una reducción significativa tanto de la HbA1c (aproximadamente 0,5%) como del peso (pérdida en torno a 6-8 kg) en cada uno de los grupos.

En otro estudio observacional posterior se evaluaron las diferencias en condiciones de vida real de efectividad de diferentes AR-GLP-1 (exenatida SC diario, lixisenatida SC diario, liraglutida SC diario, dulaglutida SC semanal)²⁶. En dicho estudio se analizaron todas las prescripciones realizadas entre 2009 y 2016 de AR-GLP-1 con una muestra total de 735 y un seguimiento de 39 meses. Durante dicho estudio se produjo un número muy pequeño de cambios de tratamiento entre AR-GLP-1 (n = 47, 6,39%), siendo la mayoría de estos cambios de exenatida a liraglutida (n = 24, 22% del total de cambios).

En otro estudio retrospectivo, realizado en nuestro medio con una población más grande (n = 4.242), a partir de una muestra de pacientes con DM2 de centros de salud de Cataluña que iniciaron tratamiento con AR-GLP-1 (lisixenatida, exenatida y liraglutida), entre 2007 y 2014, se analizaron los cambios en peso y HbA1c tras 6 y 12 meses de tratamiento. Se registró un descenso medio de HbA1c de −1% y una pérdida media ponderal de 3,6 kg, resultados similares a los observados en ensayos clínicos aleatorizados²⁷.

En 2021 se inició el estudio SWITCH-SEMA 1, publicándose los resultados en 2023. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y ciego, en el que el objetivo principal es comparar los efectos de semaglutida con los de liraglutida y dulaglutida. Se seleccionaron 100 pacientes con

Tabla 4 Cambios en el peso y en la HbA1c según el motivo del cambio

Variable	Grupo	Grupo comparador	Diferencias	Significación
Peso basal	G1	G2	13,62	0,89
		G3	0,63	1
	G2	G1	-13,62	0,89
		G3	-12,99	0,34
	G3	G1	-0,63	1
		G2	12,99	0,34
Peso 6 meses	G1	G2	10,43	0,38
		G3	-2,54	1
	G2	G1	-10,43	0,38
		G3	-12,97	0,52
	G3	G1	2,54	1
		G2	12,97	0,52
Peso 12 meses	G1	G2	13,19	0,49
		G3	4,21	1
	G2	G1	-13,19	0,49
		G3	-8,98	1
	G3	G1	-4,21	1
		G2	8,98	1
HbA1c basal	G1	G2	1,03	0,08
		G3	-0,11	1
	G2	G1	-1,03	0,08
		G3	-1,14	0,17
	G3	G1	0,11	1
		G2	1,14	0,17
HbA1c 6 meses	G1	G2	1,08	0,05
		G3	0,15	1
	G2	G1	-1,08	0,05
		G3	-0,93	0,39
	G3	G1	-0,15	1
		G2	0,93	0,39
HbA1c 12 meses	G1	G2	0,57	1
		G3	0,13	1
	G2	G1	-0,57	1
		G3	-0,43	1
	G3	G1	-0,13	1
		G2	0,43	1

G1: grupo 1; G2: grupo 2; G3: grupo 3; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Tabla 5 Efectos adversos con dulaglutida y semaglutida

	Dulaglutida (n = 123)	Semaglutida (n = 123)
Total	20 (16,3%)	12 (9,75%)
Gastrointestinales leves	19 (15,4%)	10 (8,13%)
Reacción cutánea	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Cólico biliar	0	1 (0,8%)

DM2 que estaban en tratamiento con liraglutida (grupo A) de 0,9 a 1,8 mg/día o dulaglutida (grupo B) 0,75 mg/semanal más de 12 semanas y que tenían una HbA1c de entre el 6 y el 9,9% y un IMC ≥ 22 kg/m². Se asignaron al azar a continuar con su AR-GLP-1 o cambiar a semaglutida subcutánea semanal durante 24 semanas.

Los niveles de HbA1c se redujeron de forma significativa en ambos grupos. En el grupo A: $7,8\% \pm 1,0\%$ a $7,8\% \pm 0,7\%$ (liraglutida) vs. $7,9\% \pm 0,7\%$ a $7,3\% \pm 0,7\%$ (semaglutida).

En el grupo B: $7,8\% \pm 1,0\%$ a $7,9\% \pm 1,2\%$ (dulaglutida) vs. $7,8\% \pm 0,8\%$ a $7,1\% \pm 0,6\%$ (semaglutida).

Por lo tanto, si bien difiere en muchos puntos en cuanto al diseño con respecto a nuestro estudio, apoya los resultados²⁸.

Por lo tanto, revisando los estudios publicados hasta la fecha, hay un número limitado de estudios comparativos entre AR-GLP-1, y son aún menos aquellos que analizan los efectos del cambio entre ellos. Además, entre los estudios

que han evaluado los efectos del cambio entre AR-GLP-1, la mayoría partían de un tratamiento inicial con AR-GLP-1 de administración diaria. En este sentido, nuestro estudio es el único que aporta datos en vida real comparando los dos AR-GLP-1 de mayor eficacia y administración semanal.

Los estudios en vida real son necesarios para confirmar que los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, que se realizan con criterios de inclusión muy estrictos, a menudo no incluyen la variedad de pacientes con DM2 y obesidad seguidos en la práctica clínica diaria. Si se comparan nuestros datos con los del SUSTAIN-7, los resultados son muy similares. En el SUSTAIN-7 se observó una reducción adicional de HbA1c de un $-0,41\%$ (IC 95%: $-0,57\%$ a $-0,25\%$; $p < 0,0001$) y ponderal de $-3,55$ kg (IC 95%: $-4,32$ kg a $-2,78$ kg; $p < 0,0001$) en comparación con dulaglutida $1,5$ mg¹³. En nuestro estudio se observó una reducción adicional en los niveles de HbA1c a los 6, 12, 18 y 24 meses: $-0,43\%$ ($p = 0,000$), $-0,54\%$ ($p = 0,000$), $-0,38\%$ ($p = 0,021$) y $-0,12\%$ ($p = 0,622$), respectivamente, y una reducción de peso adicional y de mayor magnitud a los 6, 12, 18 y 24 meses: $-2,7$ kg ($p = 0,000$), $-3,7$ kg ($p = 0,000$), $-5,4$ kg ($p = 0,001$) y $-4,2$ kg ($p = 0,000$), respectivamente. Cabe destacar que en el SUSTAIN-7 los datos son a un seguimiento de 9 meses, y en nuestro estudio se realizó el análisis a los 6, 12, 18 y 24 meses (contando con una muestra más reducida en los últimos meses de seguimiento, lo que pudo haber afectado a la significación estadística de dichos resultados).

En nuestro trabajo, tras el análisis del objetivo principal, se realizó un análisis por subgrupos con el fin de determinar si había diferencias en función del motivo del cambio en disminución de HbA1c y en la pérdida ponderal entre los diferentes grupos. Se establecieron dichos grupos en función de cuál había sido la razón que había motivado el cambio de dulaglutida a semaglutida: en el grupo 1, aquellos en los que se buscaba una reducción adicional de HbA1c (G1, 82,31%); en el grupo 2, aquellos cuyo objetivo era una mayor pérdida de peso (G2, 7,96%), y en el grupo 3, los pacientes que no habían tolerado bien el tratamiento previo con dulaglutida (G3, 9,73%).

Al realizar el análisis por subgrupos en función del motivo del cambio observamos un descenso superior de HbA1c y mayor pérdida ponderal, al menos numéricamente, cuando el cambio se había realizado buscando mayor pérdida ponderal (G2). Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,38$ y $p = 0,52$ a los 6 meses y $p = 0,49$ y $p = 1$ a los 12 meses), probablemente debido al número de pacientes incluidos en la muestra (tabla 4).

Respecto a los efectos adversos, en contraposición a lo observado en el SUSTAIN-7, en nuestro estudio el cambio de dulaglutida a semaglutida no se asoció con un incremento significativo en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, observándose incluso más eventos con el tratamiento previo con dulaglutida. Este hecho podría explicarse porque uno de los motivos por los que se realizaba el cambio de AR-GLP-1 fue la intolerancia previa o la baja adherencia al tratamiento con dulaglutida.

Este estudio presenta algunas limitaciones, que se comentan a continuación. Se trata de un estudio retrospectivo y fue realizado en un único centro. Otra limitación adicional fue el reducido número de pacientes incluidos, al analizarse únicamente aquellos que realizaron el cambio de dulaglutida a semaglutida. Esta circunstancia, *a priori*,

tuvo un impacto en el número de pacientes que potencialmente podrían haber sido incluidos en el estudio. Por otra parte, muchos de los pacientes que iniciaron tratamiento con semaglutida SC no se pudieron incluir en nuestro estudio al estar tratados previamente con otro AR-GLP-1 (diario o semanal) o por iniciar el tratamiento con AR-GLP-1 por primera vez.

En resumen, los resultados de este estudio sugieren que el cambio de dulaglutida SC semanal a semaglutida SC semanal puede ser recomendable, con independencia del motivo del cambio. Estos resultados confirman una mayor reducción de la HbA1c y del peso, algo deseable en las personas con DM2 y obesidad. Sin embargo, se precisan más estudios, con mayor número de pacientes, que confirmen y refuercen los resultados de este estudio. Los estudios en condiciones de vida real son relevantes y deben confirmar la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos de los estudios clínicos en fase II-III en el contexto de la práctica clínica habitual.

Conclusiones

El estudio SEMA-SWITCH demostró que la transición de dulaglutida SC semanal a semaglutida SC semanal se asocia con una reducción adicional tanto en los niveles de HbA1c como del peso corporal, sin cambios significativos en la incidencia de efectos adversos. Además, estos beneficios ocurrieron con independencia del motivo del cambio por eficacia insuficiente, necesidad de mayor reducción de peso o previa intolerancia previa a dulaglutida SC semanal. Estos hallazgos confirman el cambio entre AR-GLP-1 como una buena opción terapéutica cuando el tratamiento previo tenga una eficacia menor de la esperada o existan efectos adversos que condicionen su uso.

Financiación

Para este trabajo no se ha contado con financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores Felipe Pardo Lozano, Arantxa Rubio Marcos, Rosa Casañ Fernandez, Amparo Bartual Rodrigo y Francisco Javier Ampudia-Blasco han participado en ponencias sobre fármacos para el tratamiento de la diabetes y para la pérdida ponderal en la obesidad. El doctor Sergio Martínez-Hervas no ha colaborado con ningún laboratorio que tenga productos para el tratamiento de la obesidad.

Bibliografía

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5).
2. Leiter L, Nauck M. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists across the spectrum of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125:419-35, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-103969>.
3. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1

- receptor agonist treatments: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:102, <http://dx.doi.org/10.7326/M15-1432>.
4. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol.* 2019;10:155, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>.
 5. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4mg for the treatment of obesity: Key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity.* 2020;28:1050–61, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22794>.
 6. Lim GE, Brubaker PL. Glucagon-like peptide 1 secretion by the L-cell. *Diabetes.* 2006;55:S70–7, <http://dx.doi.org/10.2337/db06-S020>.
 7. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72–130, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
 8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 9. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:839–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>.
 10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
 11. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Galiero R, et al. GLP-1 Receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1703, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24021703>.
 12. Capehorn MS, Catarig A-M, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46:100–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.
 13. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreasen C, Navarra A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:275–86, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
 14. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258–66, <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0417>.
 15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
 16. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol.* 2019;10:155, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>.
 17. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58:7370–80, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>.
 18. Kapitza C, Nosek L, Jensen L, Hartvig H, Jensen CB, Flint A. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:497–504, <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.443>.
 19. Heneghan C, Goldacre B, Mahtani KR. Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials.* 2017;18:122, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-1870-2>.
 20. Jain AB, Kanters S, Khurana R, Kissock J, Severin N, Stafford SG. Real-world effectiveness analysis of switching from liraglutide or dulaglutide to semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: The retrospective REALISE-DM study. *Diabetes Ther.* 2021;12:527–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00984-x>.
 21. Overgaard RV, Lindberg SØ, Thielke D. Impact on HbA1c and body weight of switching from other GLP-1 receptor agonists to semaglutide: A model-based approach. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:43–51, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13479>.
 22. Hepprich M, Zillig D, Florian-Reynoso MA, Donath MY, Rudofsky G. Switch-to-Semaglutide Study (STS-Study): A retrospective cohort study. *Diabetes Ther.* 2021;12:943–54, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-021-01016-y>.
 23. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:517.e1–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.04.005>.
 24. Gorgojo-Martínez JJ, Gargallo-Fernández MA, Brito-Sanfiel M, Lisbona-Catalán A. Real-world clinical outcomes and predictors of glycaemic and weight response to exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: The CIBELES project. *Int J Clin Pract.* 2018;72:e13055, <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13055>.
 25. Gorgojo Martínez JJ, Serrano-Moreno C, Feo-Ortego G. Effect of renal impairment on the effectiveness and safety of two GLP-1 receptor agonists, exenatide, and liraglutide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64 Suppl 1:A152.
 26. Tofé S, Argüelles I, Mena E, Serra G, Codina M, Urgeles JR, et al. Real-world GLP-1 RA therapy in type 2 diabetes: A long-term effectiveness observational study. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;2:e00051, <http://dx.doi.org/10.1002/edm2.51>.
 27. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlachos B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: Real-world evidence from a Mediterranean area. *Curr Med Res Opin.* 2019;35:1735–44, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2019.1618806>.
 28. Takahashi Y, Nomoto H, Yokoyama H, Takano Y, Nagai S, Tsuzuki A, et al. Improvement of glycaemic control and treatment satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (SWITCH-SEMA 1 study). *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:1503–11, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14998>.