

Utilidad del fármaco orforglipron en el tratamiento de personas con diabetes *mellitus* tipo 2

Utility of The Drug Orforglipron in The Treatment of Persons with Type 2 Diabetes Mellitus

José Hernández Rodríguez* <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pepehdez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El *orforglipron* es un fármaco oral que se encuentra en desarrollo para obtener un mejor control metabólico, facilitar la pérdida de peso y a su vez, lograr protección cardiovascular y renal, en personas con diabetes *mellitus* tipo 2.

Objetivo: Describir la utilidad del fármaco orforglipron en el tratamiento de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica, que utilizó como palabras clave diabetes *mellitus*; obesidad; agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1; terapéutica; y orforglipron. Se emplearon los motores de búsqueda de las bases de datos Google Académico, SciELO y PubMed. Se incluyeron trabajos de revisión, investigación y páginas Web, que en general tenían menos de 5 años de publicados, en idioma español, portugués o inglés y que hacían referencia al tema de estudio a través del título. Se excluyeron los artículos que no abordaran la relación entre orforglipron y diabetes *mellitus* tipo 2. Esto permitió la consulta de 60 artículos, de los cuales 38 fueron referenciados.

Conclusiones: Según la literatura científica revisada, orforglipron es potencialmente útil en el tratamiento de personas con diabetes *mellitus* tipo 2, con o sin sobrepeso corporal. En este sentido, puede proporcionar una

alternativa segura y eficaz al compararlo con otros fármacos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, de administración parenteral u oral, con la ventaja de no requerir restricciones de agua ni de alimentos. Su perfil de reacciones adversas resulta afín con el de otros medicamentos pertenecientes a su grupo farmacológico.

Palabras clave: diabetes *mellitus*; obesidad; agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1; terapéutica; orforglipron.

ABSTRACT

Introduction: Orforglipron is an oral drug that is in development to obtain better metabolic control, facilitate weight loss and, in turn, to achieve cardiovascular and renal protection in persons with type 2 diabetes mellitus.

Objective: To describe the usefulness of the drug orforglipron in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: A bibliographic review was carried out, using the keywords diabetes mellitus; obesity; glucagon-like peptide 1 agonists; therapy; and orforglipron. The search engines of Google Scholar, SciELO and PubMed databases were used. Review, research papers and Web pages were included, which were generally published less than 5 years ago, in Spanish, Portuguese or English and that referred to the topic of study through the title. Articles that did not address the relationship between orforglipron and type 2 diabetes mellitus were excluded, resulting in 60 articles consulted, 38 of them were referenced.

Conclusions: According to the scientific literature reviewed, orforglipron is potentially useful in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus, with or without body overweight. In this sense, it can provide a safe and effective alternative when compared to other glucagon-like peptide type 1 receptor agonist drugs, administered parenterally or orally, with the advantage of not requiring water or food restrictions. Its adverse reaction profile is similar to that of other medications of this pharmacological group.

Keywords: diabetes mellitus; obesity; glucagon-like peptide 1 agonists; therapy; orforglipron.

Recibido: 15/04/2024

Aceptado: 02/06/2024

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad endocrino metabólica crónica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre,⁽¹⁾ que tiene una prevalencia importante de 537 millones de la población adulta (10,5 %) y en la cual casi la mitad de las personas que la padecen no conocen de su presencia.⁽²⁾ Asimismo, se pronostica que su prevalencia para el 2030 y el 2045, aumentará a 643 millones y 783 millones respectivamente, lo que supone un aumento del 46 %.⁽²⁾

En Cuba se reporta una tasa de DM igual a 66,5 x 1000 habitantes, y predominan las personas del sexo femenino (hombres 56,0 vs. mujeres 76,8).⁽³⁾ El comportamiento en cuanto al crecimiento evolutivo es similar a lo descrito. Del mismo modo, el rápido incremento de la DM en países de todos los niveles de ingresos^(1,4) se atribuye la urbanización, el envejecimiento de la población, la disminución de los niveles de actividad física y al aumento de la prevalencia del sobrepeso (Sp) y la obesidad (Ob).⁽²⁾

Dentro de los tipos de DM, el tipo 2 (DM2) es más frecuente (90 %) y se presenta casi siempre en adultos. Además, se señala que, en su etiopatogenia intervienen diversos factores de tipos socioeconómicos, demográficos, medioambientales y genéticos, donde la resistencia a la insulina juega un papel importante.⁽²⁾

Otro elemento a destacar de la DM, es que su evolución se caracteriza por una posible aparición de graves daños en diferentes órganos (corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios). Por tanto, es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal, infartos cardíacos, accidentes vasculares cerebrales y amputación de miembros inferiores.⁽¹⁾

A su vez, las complicaciones antes referidas⁽¹⁾ son directamente proporcionales al inadecuado control de la enfermedad, lo que dice mucho de su importancia, sobre todo, si se toma en cuenta que en las Américas entre el 50 y el 70 % de los casos de personas con DM no están controladas. Del mismo modo, el mal control metabólico de la DM no solo aumenta las posibilidades de complicaciones, sino también de mortalidad prematura por esta dolencia.⁽¹⁾

No obstante, se conoce que la DM se puede tratar y sus consecuencias evitar o retrasar, con un adecuado empleo de la dieta, la actividad física, la medicación y los tratamientos regulares para las complicaciones.⁽¹⁾ En este sentido, la metformina es el medicamento oral de elección para el tratamiento farmacológico en la DM2 y su efecto va más allá de su acción para descender los valores glucémicos, al ser capaz de contribuir en la disminución de las complicaciones relacionadas con la enfermedad.^(5,6)

Sin embargo, existen otras opciones terapéuticas que pueden ser utilizadas en las personas con DM2, que tienen en cuenta las comorbilidades, lo cual permitiría poder elegir la opción óptima, que posibilitaría personalizar la terapéutica, según la condición de salud de cada persona, mejorar su calidad de vida y reducir el riesgo renal y cardiovascular.^(5,6) Entre estas opciones,^(5,6) se sugiere el empleo de fármacos que pertenecen a diferentes grupos farmacológicos, entre ellos los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4),⁽⁷⁾ los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2),⁽⁸⁾ y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1).⁽⁹⁾ Los medicamentos correspondientes a estos grupos farmacológicos^(7,8,9) tienen en cuenta no solo mejorar el control glucémico, sino además facilitar la pérdida de peso o al menos lograr un efecto neutro sobre este.⁽⁹⁾ Esto resulta de gran interés en las personas con DM2, debido a la importante presencia del Sp corporal en estas personas.

Los arGLP-1 son una familia de fármacos antihiperglucemiantes que producen una potente reducción de la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), con bajo riesgo de hipoglucemia, que además, disminuye el peso

corporal y aportan beneficios cardiovasculares y renales demostrados.⁽¹⁰⁾ Este grupo de medicamentos favorece a nivel pancreático la liberación de insulina glucosa dependiente y disminuyen la secreción de glucagón, además de reducir el apetito, como parte de sus acciones primordiales, útiles sobre todo, para el tratamiento de las personas con DM2 con Sp u Ob.⁽¹¹⁾

En este contexto, surge un nuevo fármaco conocido como orforglipron (LY3502970), el cual pertenece a una nueva clase de arGLP-1 *orales no peptídicos* sintetizados químicamente, con una vida media larga que permite una dosificación oral diaria, sin restricciones de agua ni alimentos. Es un fármaco experimental que se encuentra en desarrollo, que tiene un perfil farmacodinámico y de seguridad similar al de los arGLP-1 inyectables, lo que respaldaría su progreso clínico continuo.⁽¹²⁾

Una revisión de la literatura acerca de las características más importantes de los arGLP-1 y en particular sobre el orforglipron, sería de interés para los profesionales de la salud, sobre todo para los clínicos y endocrinólogos. El objetivo de este trabajo fue describir la utilidad del fármaco orforglipron en el tratamiento de pacientes con DM2.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica y se utilizaron las bases de datos Google Académico, SciELO y PubMed. Las palabras clave usadas fueron diabetes *mellitus*; obesidad; agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1; terapéutica; orforglipron. Los operadores booleanos empleados fueron Y/AND, O/OR y NO/NOT, en diferentes combinaciones. Se incluyeron trabajos de revisión, investigación y páginas Web, que en general tenían menos de 5 años de publicados, en idioma español, portugués e inglés y que hacían referencia al tema de estudio a través del título. Se consideraron como criterios de elección, aquellos que examinaran la posible utilidad del fármaco orforglipron en el tratamiento de pacientes con DM2. Fueron

escogidos los artículos más importantes y adecuados según el criterio del autor. Se excluyeron artículos que no cumplieron con estas condiciones. Esto permitió la consulta de 60 artículos, de los cuales 38 fueron referenciados.

Análisis y síntesis de la información

Debido a la alta prevalencia de complicaciones macro y microvasculares que vienen afectando a la población con DM en los últimos años se ha establecido un nuevo paradigma respecto al uso de agentes hipoglucemiantes, que se basan no solo su capacidad para el control glucémico y el bajo riesgo de hipoglucemia, sino también, en su potencial de protección cardiovascular y renal. Por esta causa, las terapias basadas en el empleo de los arGLP-1 constituyen en la actualidad un pilar terapéutico -de importancia- en pacientes con enfermedad cardiovascular y enfermedad renal diabética, así como en los desenlaces cardiovasculares y renales compuestos.⁽¹³⁾

Existen varios arGLP-1 aprobados o en estudio para su uso clínico en humanos con DM2, entre ellos la exenatida (exenatida y exenatida LAR o semanal), liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida y la efpeglenatida.^(14,15,16) Aunque es de señalar que la albiglutida, es un fármaco arGLP-1 de vida media larga y aplicación semanal que fue retirado del mercado por motivos comerciales.^(10,17)

Los arGLP-1 se pueden obtener a través de dos posibles vías:^(14,17)

- La *réplica de la estructura de la exendina-4*, péptido natural de 39 aminoácidos aislado de la saliva del *Heloderma suspectum* (lagarto o monstruo de Gila) que es resistente de forma natural a la acción de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4) y que se conocen como “incretinmiméticos derivados de exendina-4”. A partir del primer arGLP-1 obtenido, la exenatida (de acción corta), se sintetizaron otros fármacos arGLP-1 de vida media más larga de hasta 24 horas, (lixisenatida o

liraglutide), para más tarde, obtener los de acción prolongada, con duración de su efecto de hasta una semana (exenatida LAR) y que demostraron ser superiores en la reducción de HbA1c, glucemia basal y en la proporción de pacientes con HbA1c < 7 %.

- La otra vía es a través de cambios en la *secuencia de los aminoácidos del GLP-1 humano* y que se denominan “*análogos del GLP-1 humano*” (efpeglenatida, semaglutida y dulaglutida). Al tener una mayor homología estructural con estos, presentan un menor riesgo de inmunogenicidad que los incretínicos, además de hacerlos resistentes a la degradación de la enzima DPP4, por lo que su efecto es más prolongado.

En general, la exenatida (agente de vida media corta) se aplica dos veces al día mientras que la lixisenatida o la liraglutida una vez al día, aunque este último tiene una vida media intermedia que se prolonga por más de 24 horas. Ellos producen una activación intermitente del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y ocasionan una disminución de la glucemia posprandial, como consecuencia de sus efectos clásicos, pero sobre todo por el entrecimiento del vaciado gástrico, lo cual reduce la entrada de glucosa al duodeno.^(14,17)

Mientras los arGLP-1 de vida media larga, de aplicación semanal como la exenatida LAR, efpeglenatida, semaglutida y dulaglutida, producen una activación sostenida del receptor del GLP-1 y como resultado de sus efectos clásicos ocasiona una mayor reducción de la HbA1c, de la glucemia basal y del peso corporal al producir una importante disminución del apetito, con menores efectos secundarios gastrointestinales. A pesar de esto, tienen un menor efecto sobre el vaciado gástrico y la glucemia posprandial, en comparación a otros productos del mismo grupo farmacológico de acción más corta.^(10,14,15,16)

De la misma forma, se puede describir como algo novedoso, la irrupción en el mercado de un nuevo agonista dual del receptor del péptido insulínico dependiente de la glucosa (arGIP) y del arGLP-1, que se denomina tirzepatida

cuyo nombre comercial es Mounjaro y que, además, se comercializa como Zepbound. Este producto integra las acciones de ambas incretinas en una sola molécula, lo que representa una nueva clase de medicamentos para el control crónico del peso en adultos con Ob o con al menos una afección relacionada con el peso como hipertensión arterial (HTA), DM2 o dislipidemia (DLP).^(18,19)

Tirzepatida se administra con una periodicidad semanal por vía subcutánea, acompañada de una dieta baja en calorías y una mayor actividad física. Asimismo, su uso fue aprobado por la US Food & Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) el 8 de noviembre, 2023.^(18,19)

Al mismo tiempo, en el 83° Congreso Anual de la American Diabetes Association (ADA) de 2023, se presentaron novedades alentadoras de futuros y posibles tratamientos con semaglutida oral en altas dosis (estudios OASIS-1 y PIONEER PLUS), con tirzepatida, con orforglipon, con la combinación de semaglutida y cagrilintida, con survodutida y con las moléculas LY3537021 y HSK7653.⁽²⁰⁾ También, se mostraron resultados de un estudio de fase 2, de un fármaco experimental que se denomina retatrutide (LY3437943), un péptido único conjugado con una molécula de diácido lipídico que se aplica a través de inyección subcutánea semanal y que actúa como agonista de receptores de tres hormonas: glucagón humano, GIP y GLP-1.^(20,21)

Retatrutide influye en el metabolismo y en la ingestión de alimentos y es capaz de lograr los mayores descensos de peso registrados a la fecha con fármacos;⁽²⁰⁾ lo cual coincide -en general- con el criterio de varios investigadores.^(22,23,24) Además, este producto es capaz de lograr una importante resolución de la esteatosis hepática en pacientes con este problema de salud,⁽²⁰⁾ por lo cual su empleo, sería una opción válida en personas obesas u obesas con al menos una afección relacionada con el peso entre ellas: HTA, DM2 o DLP.

Mientras, una terapia oral con un arGLP-1, podría resultar atractiva para los pacientes que desean evitar las inyecciones, lo que es probable que aumente la adherencia al tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los fármacos arGLP-1 en

uso se administran por vía subcutánea y hasta el presente, solo la semaglutida existe como tratamiento por vía parenteral y oral (rybelsus).^(14,16)

Con la administración oral diaria y con resultados favorables en el control glucémico y del peso corporal en personas con Ob y DM2, rybelsus, sería un fármaco a tener en cuenta en el tratamiento de estas personas. Además, sus efectos benéficos sobre la salud cardiovascular y renal pueden ayudar a la introducción precoz de este producto que cuenta con un buen perfil de seguridad.^(14,16,24)

Varios ensayos controlados aleatorios de fase 1 y fase 2 abordan el efecto de los arGLP orales de molécula pequeña sobre diversos resultados cardiometabólicos de interés en personas con DM2, Ob, o ambas. Entre ellos, el danuglipron y el orforglipron que son fármacos que se encuentran en investigación para el tratamiento de DM2, Ob, o ambas.⁽²⁵⁾

Sin embargo, el fabricante recientemente anunció la retirada del danuglipron debido a reacciones adversas a nivel del aparato digestivo. Si bien, no sucedió lo mismo con el prometedor fármaco orforglipron, cuyas investigaciones acerca de su utilidad y seguridad, continúan su curso.⁽²⁶⁾

Papel del orforglipron en el tratamiento de pacientes con DM2

Orforglipron (LY3502970) es un medicamento constituido por una molécula pequeña, potente y selectiva, sintetizada químicamente. Tiene un mayor efecto en la señalización del AMP cíclico que en el reclutamiento de β -arrestina y actúa como un *agonista parcial no peptídico sesgado* hacia la activación de la proteína G sobre el reclutamiento de β -arrestina en el receptor de GLP-1.⁽²⁷⁾

Las características referidas, pueden ofrecer una menor desensibilización del receptor que los arGLP-1 completos y garantizar una vida media superior a las 24 horas (de 29 a 49 horas). Por tanto, orforglipron posee propiedades farmacocinéticas que apoyan su administración oral diaria en humanos, además de presentar una farmacología preclínica equivalente a un agonista arGLP inyectable de los ya comercializados.⁽²⁷⁾

Un detalle interesante, es que la molécula de orforglipron es también altamente potente y selectiva contra otros receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) con un perfil farmacocinético favorable para la administración oral. Al mismo tiempo, puede actuar a través de un mecanismo que crea una conformación diferente del receptor, que puede explicar el agonismo parcial y la señalización sesgada del compuesto.⁽²⁷⁾

En un estudio de eficacia *Kawai* y otros,⁽²⁷⁾ comunican que la administración oral de orforglipron dio como resultado una disminución de la glucosa en ratones transgénicos arGLP humanizados y efectos insulíntrópicos e hipofágicos en modelos no humanos (primates). Esto demuestra sus efectos en ambos modelos comparables a la exenatida inyectable,⁽²⁷⁾ todo lo cual estimula su investigación como un medicamento de posible utilidad en el ser humano.

Orforglipron puede servir como una opción de tratamiento oral conveniente para pacientes con DM2 u Ob debido a la falta de restricciones prandiales para la dosificación. Por ello constituye una alternativa potencial a las terapias inyectables o a otros péptidos orales, cuya absorción se ve afectada por la ingesta de alimentos o agua.^(28,29) De esta forma, orforglipron al igual que otros arGLP-1, podría ofrecer una variedad importante de beneficios potenciales para la salud (figura),^(13,14,20,31,32,33,34) por lo cual, se puede convertir en una opción viable y muy prometedora de tratamiento.

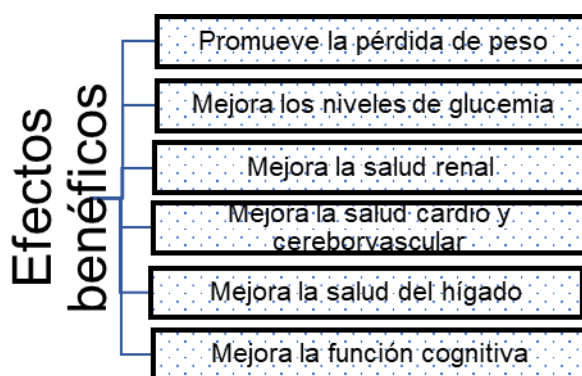


Figura confeccionada por el autor.

Fig. - Potenciales efectos benéficos para la salud con el empleo de los arGLP-1.

En este contexto, un metaanálisis acerca del uso de semaglutida respaldado por un alto grado de evidencia en estudios del mundo real, concluyó que no existe asociación de este fármaco con un mayor riesgo de cáncer. De esta manera, se abren nuevas perspectivas en el tratamiento eficaz de un factor de riesgo relevante y modificable de cáncer como es la Ob.^(35,36) Aunque hacen falta más estudios al respecto, se pudiera inferir que los arGLP-1, uno de ellos el orforglipron, pudiera ser un coadyuvante para la prevención de dicha entidad nosológica.

En la actualidad existen varias investigaciones que apoyan la potencial utilidad del orforglipron en el tratamiento de la persona con DM2 con Sp corporal o con esta condición, pero sin DM2.^(12,30,37,38) Ejemplos:

Pratt y otros⁽¹²⁾ informan los resultados de un ensayo de fase 1b doble ciego y controlado con placebo que evaluó los efectos de cinco regímenes de dosificación diferentes de orforglipron, para investigar la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de este producto en personas con DM2. En dicho estudio, 51 pacientes recibieron orforglipron (9 mg, 15 mg, 21 mg, 27 mg, 45 mg] y 17 placebo) durante 12 semanas. Los participantes elegibles tenían entre 18 y 70 años y tenían niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 7,0$ % hasta 10,5 %.

Al término de la investigación, los autores⁽¹²⁾ reportaron que el tratamiento con orforglipron produjo reducciones significativas en la HbA1c y el peso corporal. Asimismo, señalan que sus resultados fueron análogos a los del ensayo clínico fase 1 que comparó la semaglutida oral con placebo en participantes con DM2 en cuanto a reducciones de HbA1c y peso corporal. Los eventos adversos más comunes estuvieron relacionados con el aparato gastrointestinal y ocurrieron temprano en el tratamiento, de manera similar a los hallazgos con otros arGLP-1.

Frías y otros⁽³⁷⁾ realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fase 2, de 26 semanas de duración, que reclutó a participantes de 45 centros de diferentes países y que evaluó la eficacia y seguridad de

orforglipron (3 mg, 12 mg, 24 mg, 36 mg, 45 mg una vez al día sin restricciones de alimentos o agua) vs. placebo o dulaglutida (1,5 mg una vez por semana) en participantes con DM2. Al inicio del estudio, la edad media era 58,9 años, la HbA1c era 8,1 %, el IMC era 35,2 kg/m², 226 (59 %) eran hombres y 157 (41 %) eran mujeres (total 383). Todos los sujetos fueron asignados aleatoriamente a un grupo.

En este ensayo clínico, *Frías* y otros,⁽³⁷⁾ verificaron que orforglipron en dosis de 12 mg o más mostró reducciones significativas en HbA1c y del peso corporal en comparación con placebo o dulaglutida. El perfil de eventos adversos fue similar al de otros arGLP-1 en una etapa similar de desarrollo. Según los autores,⁽³⁷⁾ este fármaco podría proporcionar una alternativa a los arGLP-1 inyectables y la semaglutida oral, con la perspectiva de una administración menos costosa para lograr los objetivos del tratamiento en personas con DM2, con lo cual, concuerda el autor de este manuscrito.

Wharton y otros⁽³⁰⁾ también realizaron un ensayo clínico fase 2, aleatorizado y doble ciego, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de orforglipron en la reducción del peso. La muestra estuvo constituida por 272 adultos (edad media de 54.2 años y un 59 % de mujeres) con Ob o con sobrepeso (peso promedio 108,7 kg y el promedio del índice de masa corporal [IMC] 37,9 kg/m²) más una condición relacionada con el peso, como HTA, DLP, enfermedad cardiovascular u apnea obstructiva del sueño, pero sin DM2. Los sujetos fueron aleatorizados en el tratamiento con placebo u orforglipron.

La reducción promedio de peso en esta investigación fue del 9,4 %, 12,5 %, 13,5 % y el 14,7 % para las dosis de 12mg, 24 mg, 36 mg y 45 mg de orforglipron respectivamente,⁽³⁰⁾ lo cual se asoció con mejoras en todas las medidas cardiometabólicas y eventos relacionados con el peso.⁽³⁰⁾ Estos resultados son apoyados por un metaanálisis de *Dutta* y otros,⁽³⁸⁾ sobre el empleo de orforglipron en dosis de 24 a 45 mg/día, como medicamento eficaz para bajar de peso. El perfil de eficacia versus efectos secundarios sugiere que de 24 a 36 mg/día es la dosis óptima de orforglipron como medicamento contra la Ob.⁽³⁸⁾

Además, los eventos adversos más frecuentes en este estudio⁽³⁰⁾ fueron los gastrointestinales, de intensidad leve a moderada y se revela que el perfil de seguridad de orforglipron fue consistente con el de los arGLP-1. Esto coincide con lo que reportan Ma y otros.⁽²⁹⁾

Posibles reacciones adversas que se pueden presentar con el uso de orforglipron

Los hallazgos preliminares sugieren que orforglipron constituye una opción eficaz y segura para el control de la glucemia en sujetos con DM2 y Sp. Sin embargo, se debe ser cuidadoso al evaluar este medicamento, pues se pudieran presentar con su empleo, eventos adversos similares al de los arGLP-1 inyectables,^(25,30) que en algunos casos pudiera justificar la retirada del tratamiento del paciente.⁽³⁷⁾

En este sentido, con el uso de orforglipron pueden aparecer problemas digestivos, incluidos vómitos, náuseas, dispepsia, eructos, distensión abdominal, diarreas, estreñimiento, malestar o sensibilidad abdominal, dolor abdominal superior, mal aliento y flatulencia. Los eventos de tolerabilidad gastrointestinal se observan comúnmente después de la primera dosis de orforglipron, pero también pueden ocurrir después del aumento evolutivo de la dosificación.⁽¹²⁾

De esta forma, se puede observar un aumento significativo de la frecuencia cardiaca y niveles elevados de amilasa y lipasa, clínicamente significativos y relacionados con el tratamiento en algunos pacientes.⁽¹²⁾ Lo descrito con anterioridad⁽¹²⁾ concuerda con una investigación de Frías y otros,⁽³⁷⁾ en la que se revela que los eventos adversos más frecuentes también fueron los gastrointestinales, de intensidad leve a moderada. Esto ocasionó la interrupción del tratamiento con orforglipron en un 10-17 % de los participantes de la investigación dependiendo de la dosis recibida.

Los resultados descritos hacen evidente la necesidad de realizar investigaciones longitudinales, con muestras mayores, en las que se compararen los efectos de orforglipron versus otros fármacos. Esto

proporcionará conocimientos más profundos sobre su efectividad, seguridad y tolerabilidad, antes de su posible incorporación al arsenal farmacológico para el tratamiento de la DM2 o la Ob, o de ambas inclusive.⁽²⁵⁾

Conclusiones

Según la literatura científica revisada, orforglipron es potencialmente útil en el tratamiento de personas con DM2, con o sin Sp corporal. En este sentido, puede proporcionar una alternativa segura y eficaz al compararlo con otros fármacos arGLP-1, de administración parenteral u oral, con la ventaja de no requerir restricciones de agua ni de alimentos. Su perfil de reacciones adversas resulta afín con el de otros medicamentos pertenecientes a su grupo farmacológico.

Aporte científico

Esta revisión proporciona una visión actual sobre la importancia potencial de un medicamento en desarrollo como el orforglipron, que pertenece al grupo de los fármacos arGLP-1 y, que pudiera llegar a tener una gran importancia en el tratamiento de los pacientes con DM2 con Sp corporal.

Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la salud. Diabetes. Perfiles de países – Carga de enfermedad diabetes-2023. Washington: OPS; 2023 [acceso 15/03/2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
2. Federación Internacional de Diabetes. Datos y cifras. Bruselas: IDF. 2021 [acceso 15/03/2024]. Disponible en: <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
3. Sánchez G, Alonso I, Sánchez E, Martínez MA, Alonso I, Pérez ME, *et al.* Anuario Estadístico de Salud 2022. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública. Cuba: MINSAP;2023 [acceso

15/03/2024]. Disponible en: <https://dpsalud.ch.gob.cu/2023/10/05/minsap-anuario-estadistico-de-salud-2022/>

4. Soledispa SZ, Chele JG. Resistencia a la insulina como factor predisponente de diabetes mellitus tipo II en pacientes atendidos en laboratorio privado de Sucre. MQRInvestigar. 2023 [acceso 20/03/2024];7(4):2237-51. Disponible en: <http://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/821/3215>

5. Aportela CM. Actualización en el tratamiento de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II. [Tesis] [Ecuador]: Universidad Católica de Cuenca; 2024 [acceso 15/03/2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/10075650-d539-4361-873d-8f27fffd146f/content>

6. Perel C, Grosembacher L. Metformina y sus efectos cardiovasculares. Insuf. card. 2021 [acceso 18/03/2024];16(2):60-70. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000200004&lng=es

7. Aguirre A, Abanto N, Acosta I, Aguilar D, Plasencia J. Aplicación clínica de los inhibidores de dipeptidil peptidasa IV en diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Trujillo. 2021 [acceso 17/03/2024];16(4):249-57. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/4142>

8. Chamorro MA, Ochoa AC. Uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 para reducir complicaciones cardiológicas y renales en pacientes con diabetes tipo 2. Polo del Conocimiento: Revista científico-profesional. 2023 [acceso 17/03/2024];8(6):330-50. Disponible en: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/5686/html>

9. Mejía H. Efectos de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 como tratamiento en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Rev haban cienc méd. 2022 [acceso 17/03/2024];21(3):4408. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300003

10. Górriz JL, Soler MJ, Navarro JF, García C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: A call of attention to

nephrologists. J Clin Med. 2020 [acceso 20/03/2024];9:947. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/947>

11. Pérez JP. Profundizando en la eficacia y seguridad de un nuevo antidiabético: la semaglutida subcutánea. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. 2021 [acceso 19/03/2024];22(1). Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/hem_2021_1profundizando_en_la_eficacia.pdf

12. Pratt E, Ma X, Liu R, Robins D, Haupt A, Coskun T, *et al.* Orforglipron (LY3502970), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a Phase 1a, blinded, placebo-controlled, randomized, single-and multiple-ascending-dose study in healthy participants. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2023 [acceso 17/03/2024];25(9):2634-41. Disponible en: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.15184>

13. Rico J, Daza R, Raad M, Pájaro N, Correa J, Villacob A, *et al.* Agonistas Del Receptor Glp-1: Desde su Efecto Fisiológico en el Sistema Incretina Hasta su Rol en Enfermedad Renal Diabética. Archivos de Medicina. 2021 [acceso 15/03/2024]17(2:2):12. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7848786>

14. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2: Una aproximación para el nefrólogo. Nefrología. 2023 [acceso 20/03/2024];43(4):399-412. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699522001266#bib0750>

15. Hernández J. Función de la dulaglutida, una opción terapéutica en las personas con diabetes. Revista Cubana de Endocrinología. 2023 [acceso 19/03/2024];33(3). Disponible en: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/344>

16. Hernández J. La semaglutida en el tratamiento de las personas con diabetes. Rev. Cuban de Med. 2023 [acceso 20/03/2024];62(1):2946.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232023000100016&lng=es

17. Gómez MC, Ávila L. ¿Qué nos han demostrado los arGLP-1 en el abordaje integral temprano? Diabetes práctica. 2023 [acceso 20/03/2024];1(Supl Extr 1):1-36. Disponible en: <http://www.diabetespractica.com/files/107/art3.pdf>

18. Gorgojo JJ. Características de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Experiencia en vida real. Diabetes Práctic. 2020 [acceso 17/03/2024];11(Supl Extr 1):1. Disponible en: http://www.diabetespractica.com/files/1594802064.02_gorgojo_sp_11-1.pdf

19. Comunicado de prensa de la FDA. La FDA aprueba un nuevo medicamento para el control crónico del peso. US Food & Drug Administration. 2023 [acceso 15/03/2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-un-nuevo-medicamento-para-el-control-cronico-del-peso>

20. Loewy MA. 7 días en 7 noticias, 1 cifra y 1 frase: lo imperdible del 23 al 29 de junio de 2023: Triple agonista hormonal en una sola molécula produce resultados sin precedentes contra la obesidad. Medscape. 2024 [acceso 15/03/2024]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911077>

21. Coskun T, Urva S, Roell WC, Qu H, Loghin C, Moyers JS, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. Cell Metab. 2022 [acceso 15/03/2024];34(9):1234-47. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131\(22\)00312-6.pdf](https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131(22)00312-6.pdf)

22. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. N Engl J Med. 2023 [acceso 17/03/2024];389(6):514-26. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2301972?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

23. Doggrell SA. Retatrutide showing promise in obesity (and type 2 diabetes). *Expert Opin Investig Drugs*. 2023 [acceso 17/03/2024];32(11):997-1001. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2023.2283020>
24. Naeem M, Imran L, Banatwala, Shabbar UES. Unleashing the power of retatrutide: A possible triumph over obesity and overweight: A correspondence. *Health Science Reports*. 2024 [acceso 18/03/2024];7(2):1864. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10844714/#hsr21864-bib-0013>
25. Karakasis P, Patoulis D, Pamporis K, Stachteas P, Bougioukas KI, Klisic A, *et al*. Safety and efficacy of the new, oral, small-molecule, GLP-1 receptor agonists orforglipron and danuglipron for the treatment of type 2 diabetes and obesity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2023 [acceso 17/03/2024];149:155710. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(23\)00314-1/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(23)00314-1/abstract)
26. Eglė Krištopaitytė. Pfizer Discontinues Danuglipron Clinical Trials. *Healthnew*. 2023 [acceso 18/03/2024]. Disponible en: <https://healthnews.com/news/pfizer-discontinues-danuglipron-clinical-trials/>
27. Kawai T, Sun B, Yoshino H, Feng D, Suzuki Y, Fukazawa M, *et al*. Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020 [acceso 15/03/2024];117(47):29959-67. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2014879117>
28. Pratt EJ, Ma X, Liu R, Robins DA, Sloop K, Benson C, *et al*. 336-OR: A first-in-human single-and multiple-ascending dose study evaluating safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a novel oral nonpeptide Glp-1 receptor agonist in healthy subjects. *Diabetes*. 2022 [acceso 18/03/2024];71(1). Disponible en: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/71/Supplement_1/336-OR/145169/336-OR-A-First-in-Human-Single-and-Multiple

29. Ma X, Liu R, Pratt EJ, Benson CT, Bhattachar SN, Sloop KW. Effect of Food Consumption on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Once-Daily Orally Administered Orforglipron (LY3502970), a Non-peptide GLP-1 Receptor Agonist. *Diabetes Therapy*. 2022 [acceso 20/03/2024];15(4):819-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10951152/>
30. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, *et al*. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 [acceso 15/03/2024];389(10):877-88. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2302392?query=featured_home
31. Wilbon, SS, Kolonin MG. GLP1 Receptor Agonists-Effects beyond Obesity and Diabetes. *Cells*. 2023 [acceso 20/03/2024];13(1):65. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/1/65>
32. Goldenberg RM, Cheng AYY, Fitzpatrick T, Gilbert JD, Verma S, Hopyan JJ. Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. *Stroke*. 2022 [acceso 20/03/2024];53:1813-22. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.121.038151>
33. Yang X, Feng P, Ji R, Ren Y, Wei W, Hölscher C. Therapeutic application of GLP-1 and GIP receptor agonists in Parkinson's disease, Expert Opinion on Therapeutic. *Targets*. 2022 [acceso 20/03/2024];26:5:445-60. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2020.1764534?scroll=top&needAccess=true>
34. Du H, Meng X, Yao Y, Xu J. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 [acceso 15/03/2024];13:1033479. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1033479/full>
35. Cuttica CM, Briata IM, DeCensi, A. Novel Treatments for Obesity: Implications for Cancer Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2023 [acceso 24/03/2024];15(17):3737. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/17/3737>

36. Nagendra L, Harish BG, Sharma M, Dutta D. Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2023 [acceso 15/03/2024];102834. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402123001303>
37. Frias JP, Hsia S, Eyde S, Liu R, Ma X, Konig M, *et al*. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *The Lancet*. 2023 [acceso 15/03/2024];402(10400):472-83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673623013028>
38. Dutta D, Nagendra L, Anne B, Kumar M, Sharma M, Kamrul ABM. Orforglipron, a novel non-peptide oral daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist as an anti-obesity medicine: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Science & Practice*. 2024 [acceso 24/03/2024];10(2):743. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/osp4.743>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.