



PROTOCOLO

Artículo bilingüe: inglés/español

Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL

Semaglutide versus GLP-1 agonists. Effectiveness, safety, and quality of life in patients with diabetes mellitus 2. The SEVERAL study

José Seijas-Amigo^{1,5,6}, Ángel Salgado-Barreira²,
Rosana Castelo-Domínguez³, Mercedes Pereira-Piña⁴,
Moisés Rodríguez-Mañero^{1,5}, José Ramón González-Juanatey^{1,5},
en representación del grupo de estudio SEVERAL*

¹Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ²Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ³Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Ribeira, A Coruña. España. ⁴Servicio de Farmacia, Centro de Salud de San Roque, Lugo. España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). ⁶Fundación IDIS de Santiago de Compostela, A Coruña. España.

*ANEXO INVESTIGADORES SEVERAL.

Autor para correspondencia

José Seijas Amigo
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Travesía da Choupana s/n.
15706 A Coruña. España.

Correo electrónico:
jose.seijas.amigo@sergas.es

Recibido el 7 de febrero de 2022;
aceptado el 21 de abril de 2022.
Early Access date (08/27/2022).
DOI: 10.7399/fh.13215

Resumen

Objetivo: La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en pacientes con diabetes mellitus 2. El objetivo principal es evaluar y comparar prospectivamente la pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus 2 tratados por primera vez con los diferentes análogos de la GLP-1. Como variables secundarias se estudiará reducción de la hemoglobina glicosilada, cambios en calidad de vida y actividad física y la seguridad de estos fármacos.

Método: Se trata de un estudio postautorización, multicéntrico, no aleatorizado de seguimiento prospectivo. Se reclutarán 360 pacientes que inicien tratamiento por primera vez con análogos de la GLP1 en 10 centros del sistema público durante un período de 6 meses y un seguimiento de 44 semanas. La variable principal será la pérdida de peso con los

Abstract

Objective: The cardiovascular disease is the first cause of deaths in patients with diabetes mellitus 2. The objective is to evaluate and compare the weight loss in patients with diabetes treated with the different GLP-1 receptor agonists for the first time. Secondary endpoints are glycosylated hemoglobin reduction, changes in quality of life and physical activity and the safety of these drugs.

Method: It is a postauthorization, multicenter, non-randomized and prospective study. 360 Patients that will start treatment for the first time with GLP-1 receptor agonists will be recruited in 10 centers in the National Health System for a period of 6 months and 44 weeks of follow-up. The primary endpoint will be weight loss achieved with the different GLP-1 receptor agonists and the secondary endpoint will be glycosylated hemo-

PALABRAS CLAVE

Agonistas de los receptores de glucagón tipo 1 (GLP-1);
Diabetes mellitus 2; Pérdida peso; Obesidad; Calidad de vida;
Enfermedad cardiovascular.

KEYWORDS

Glucagon Like Peptide 1 receptor; Diabetes Mellitus, Type 2;
Weight loss; Obesity; Quality of life; Cardiovascular disease.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

diferentes análogos de la GLP1 y como variable secundaria se valorarán: reducción de hemoglobina glicosilada, cambios en la calidad de vida y actividad física a través del EuroQol-5D y SF-12 y seguridad. Se ha estimado un período de reclutamiento de 6 meses, desde el 1 de Diciembre 2021 al 1 de Mayo 2022. El seguimiento finalizará en Diciembre de 2022.

Discusión: El estudio intentará aportar información sobre la efectividad en pérdida de peso, cambios en calidad de vida, actividad física y seguridad de los análogos de la GLP1 en pacientes con diabetes mellitus 2 que inician tratamiento con estos fármacos en la vida real. Este trabajo pretende comparar los diferentes análogos de la GLP1 en términos de eficacia y seguridad para una posterior mejor elección en la prescripción de estos fármacos en pacientes con diabetes mellitus 2 y obesidad.

Introducción

La diabetes mellitus 2 (DM2) es una enfermedad metabólica caracterizada por un mal control glucémico causado por un incremento en la resistencia a insulina, por lo que existe una necesidad de terapias simples y adecuadas, así como seguras y eficaces¹. Además, la principal causa de muerte en pacientes con DM2 son las complicaciones cardiovasculares (CV) y cerebrovasculares¹, lo que resalta la necesidad de nuevos fármacos que reduzcan el riesgo de eventos CV en pacientes con DM2.

La GLP-1 es una hormona de la familia de las incretinas que se sintetiza en las células L del intestino y es secretada en respuesta a las comidas. Actúa aumentando la secreción pancreática de insulina en respuesta a la glucosa, reduce la secreción de glucagón y suprime el apetito actuando a nivel central².

En general, para mantener un adecuado control glucémico, es fundamental las modificaciones en el estilo de vida, tales como dieta y ejercicio, pérdida de peso y fármacos que ayuden a reducir la glucemia. En adición a este control glucémico, varias terapias farmacológicas como los agonistas GLP-1 (aGLP-1) y los inhibidores de la glucosa renal (iSGLT-2i) han mostrado protección macrovascular junto a una reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (IC)^{3,4,5}.

Semaglutida (oral y subcutáneo) es un aGLP-1 de nueva generación con alto grado de similitud al GLP-1 humano⁶. Los estudios clínicos han demostrado que la semaglutida oral es segura y bien tolerada y proporciona una reducción dosis dependiente de la HbA1c y del peso corporal de acuerdo al uso en las indicaciones especificadas⁶⁻¹⁰.

Resulta difícil comparar los resultados de los distintos estudios con análogos GLP-1 por sus diferencias en los diseños, duración y variabilidad en la definición de la variable principal. Asumiendo la hipótesis que semaglutida produce una mayor reducción de peso frente a los otros, se presenta este estudio en el que se evalúa la reducción de peso de los diferentes aGLP-1 en vida real en sujetos que inician tratamiento con aGLP-1. Por otro lado, debido a la alta tasa de eventos gastrointestinales y posible abandono terapéutico, se pretende ver si la reducción de peso o posibles cambios en la calidad de vida y actividad física pueden repercutir en un menor fracaso terapéutico.

El objetivo principal del estudio será evaluar los cambios en la pérdida de peso, tanto en reducción de peso (Kg) como en % de peso, así como cambios en el Índice de Masa Corporal (IMC), en pacientes con DM2 tratados con semaglutida frente a tratados con otros agonistas GLP-1.

Objetivos secundarios:

- Reducción de la HbA1c.
- Cambios en la calidad de vida y actividad física (EQ-5D-5L y SF-12).
- Seguridad de estos fármacos

Métodos

El estudio SEVERAL es un estudio multicéntrico y de seguimiento prospectivo con un diseño epidemiológico de cohortes, una formada por pacientes tratados con semaglutida (oral y subcutáneo) y otra formada por sujetos tratados con otros análogos de la GLP-1 (subcutáneos). Es un estudio de carácter multidisciplinar y de ámbito entre niveles asistenciales. El estudio será promovido y coordinado desde un Servicio de Cardiología del sistema nacional de salud (SNS). Se reclutarán pacientes de 10 centros del SNS. Se incluirán un total de 360 pacientes en el estudio, unos 36 pacientes

globin reduction, changes in the quality of life through the EuroQol-5D and changes physical activity through the SF-12 questionnaire, and also the safety of these drugs. The estimate recruitment period will be 6 months, from 1 December 2021 to 1 May 2022. The follow up will finish in December 2022.

Discussion: The SEVERAL study will try to provide information about weight loss efficacy, changes in quality of life, physical activity and safety of the GLP-1 receptor agonists in patients with diabetes that start treatment with these drugs in the real life. This study try to compare different GLP-1 receptor agonists in terms of effectiveness and safety for a better posterior election when these drugs are used in patients with diabetes mellitus 2 and obesity.

por centro. El reclutamiento será competitivo y se cerrará una vez alcanzado. Teniendo en cuenta estadísticas previas de prescripciones, se estima que los grupos entre semaglutida y otros análogos serán aproximadamente iguales (aproximadamente el 50% de los sujetos financiados, se les prescribe semaglutida actualmente).

La población diana del presente estudio es la población con DM2 de la Comunidad Autónoma donde se llevará a cabo el estudio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Ser mayor edad y sin edad límite superior a los 18 años.
- Ser capaz de comprender y consentir la participación en el estudio.
- Inicio de prescripción financiada y homologada de aGLP-1.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de alguna patología como retinopatía diabética proliferante o historia familiar de cáncer de tiroides (contraindicación en ficha técnica).
- Diabetes gestacional.
- Mujeres embarazadas.

Fase de reclutamiento y visita de selección

Los farmacéuticos homologadores de cada centro serán los encargados de incluir los pacientes tras la firma del consentimiento informado. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que está determinada por la práctica habitual de la medicina. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica.

Seguimiento

Los pacientes serán seguidos en las visitas relacionadas a continuación, con una ventana de +/- 2 semanas. Las visitas 4 y 12 serán telefónicas y/o a través de historia médica electrónica (cuando se disponga). Para la visita de la semana 12, en caso de no disponer la variable de peso, se citará al paciente en consulta. La visita de la semana 44 será realizada en consulta. Las variables de HbA1c serán recogidas por práctica clínica habitual y siempre el valor más cercano a la consulta (Tabla 1).

Recogida de datos:

Los farmacéuticos de cada centro serán los encargados de incluir los pacientes y de recoger los posibles eventos adversos y diferentes variables (incluida la medicación e historial médico) a través de historia clínica y/o entrevista telefónica. La base de datos será electrónica y anonimizada. El promotor del estudio será el responsable de la validez y custodia de los datos.

Análisis estadístico

Tamaño muestral. Para responder el objetivo principal de este estudio, evaluar la reducción de peso en pacientes con DM2 con semaglutida frente a otros agonistas GLP-1, se espera incluir durante el periodo de estudio 360 sujetos. Se ha calculado que se incluirán unos 36 pacientes por

Tabla 1. Calendario de visitas

	Inclusión	Visita semana 4 (tlf/Historia-e)	Visita semana 12 (tlf/Historia-e)	Vista semana 44 FINAL
Consentimiento Informado	✓			
EQ-5D	✓			✓
SF-12	✓			✓
HbA1C / Peso	✓		✓	✓
Seguridad		✓	✓	✓

Historia-e: datos obtenidos a través de historia médica electrónica; tlf: visita telefónica.

centro (10 centros), en un período de 6 meses. Este cálculo se ha basado en datos previos del número de homologaciones mensuales en los centros participantes. En estudios previos¹¹⁻¹⁵ en los que se evaluó la pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con semaglutida y otros agonistas GLP-1 se observó una pérdida media en los pacientes con semaglutida de 3,6-4,9 kg, mientras que con otros agonistas GLP-1 la pérdida fue menor, entre 0,86-2,96 kg. En base a estos datos y asumiendo un nivel de significación del 5%, una media de pérdida de peso en el grupo de agonistas GLP1 de 2,5 kg, media en el grupo de semaglutida de 4,2 kg y desviación conjunta de 3,0kg, al incluir 360 sujetos habrá una potencia estadística por encima del 90% para detectar diferencias mediante una prueba t de Student para muestras independientes. Por otra parte, asumiendo un porcentaje de posibles pérdidas en el seguimiento de hasta el 20%, la muestra se podría ver reducida hasta en 72 sujetos. En esta situación la potencia estadística para detectar diferencias en la pérdida de peso entre los grupos de estudio seguiría siendo superior al 90%. La estimación de la potencia estadística basada en el tamaño de muestra se ha realizado con el paquete estadístico SPSS 3.0.

Se realizará una descripción de las variables de estudio presentando las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico si no se ajustan a distribución normal. El ajuste a la normalidad se determinará con el test de Kolmogorov-Smirnov.

El objetivo general se evaluará a través de la pérdida de peso en cada uno de los grupos. Se analizará si existen otras variables asociadas a la pérdida de peso, para lo que empleará la prueba t de student para variables cuantitativas y la prueba chi-cuadrado para las cualitativas. Se realizarán análisis de regresión lineal multivariante para ajustar la pérdida de peso respecto a las variables que hayan presentado una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante. De igual forma los objetivos específicos se estudiarán mediante análisis univariante y multivariante. Las variables de agrupación serán categóricas, de tal forma que para las variables continuas se empleará el test de Student o ANOVA mientras que si las variables son de naturaleza categórica se aplicará el test de chi cuadrado. Con las variables que resulten significativas se llevarán a cabo modelos de regresión logística multivariante.

Cuestionarios (ver anexo 1 y 2)

- En las visitas señaladas en el cronograma, se le entregarán en consulta los cuestionarios Test EQ-5D-5L y Test SF-12 que deberán ser completados por el participante.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Autonómico (CEICm) el 22/12/2021 y N.º 2021/471. El Registro Español de Estudios Clínicos (GESTO) con identificador 0065-2021-OBS (N.º AEMPS 21-0022) y también ha sido registrado en www.clinicaltrials.gov. Cuenta con la aprobación de las gerencias sanitarias.

Discusión

El estudio SEVERAL pretende evaluar las posibles diferencias entre los aGLP-1 disponibles, con datos en vida real relativos a: 1) Efectividad: reducción de peso y 2) cambios en calidad de vida, actividad física y seguridad y tolerabilidad.

La hipótesis de partida es que existen diferencias de clase relativas a la reducción de peso y a tolerabilidad, si bien es esperable un aceptable

nivel de seguridad como se reporta en los estudios pivotaes. Estos resultados se cree van a ser de interés clínico para los profesionales encargados de la prescripción y dispensación de estas moléculas prometedoras para la prevención y tratamiento de los pacientes diabéticos y con enfermedades cardiovasculares. Actualmente además del semaglutida (en presentación oral y subcutánea), se encuentran disponibles cuatro fármacos de la familia aGLP-1: dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida (subcutáneos). Sin embargo, no se dispone de evidencia relativa a las diferencias en reducción de peso en vida real y principalmente en qué medida se adhieren al tratamiento como consecuencia de la elevada tasa de eventos gastrointestinales fuera del contexto de los ensayos clínicos.

Ensayos Clínicos con análogos de la GLP-1

En la actualidad se han publicado varios ensayos clínicos con aGLP-1. Todos ellos han demostrado efectividad en la reducción de la variable HbA1c tanto en monoterapia como combinados a otros antidiabéticos orales y/o insulina. En cuanto a la reducción de peso: dulaglutida se asoció con una reducción de -0,35 kg a -2,90 kg⁸. En relación con exenatide, un 3% de los pacientes experimentaron al menos un periodo de pérdida de peso rápida (superior a 1,5 kg/semana)⁸. Respecto a liraglutida la reducción de peso fue más significativa cuanto mayor era el IMC basal⁸. La reducción de peso con lixisenatida osciló entre 1,76 kg y 2,96 kg⁸. Finalmente con semaglutida, se alcanzó una pérdida de peso $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ en más sujetos tratados con semaglutida que con los comparadores activos dulaglutida y exenatida (SUSTAIN 7 y SUSTAIN 3)^{12,13}. La reducción de peso en el ensayo SUSTAIN 6^{9,10} fue de -3,6 kg a -4,9 kg. Tras los resultados del estudio STEP1, donde la reducción de peso fue de un -14,9% y el cambio en el peso basal fue de -15,3 kg¹⁰, semaglutida ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Posteriormente se ha publicado los resultados del ensayo STEP 8 (semaglutida subcutáneo semanal VS Liraglutida), donde se observó una reducción de peso de -15,8% en semaglutide frente a -6,4% en liraglutida¹¹.

Tras valorar estos datos se puede concluir que todos los aGLP-1 reducen en mayor o menor medida el peso corporal, pero los ensayos clínicos que los han aprobado presentan algunas limitaciones que podrían condicionar la validez externa de los resultados y su extrapolación a la práctica clínica real. Las poblaciones de estudio son diferentes en cada uno de los ensayos y han sido diseñados con metodologías diferentes y variabilidad en la variable principal. Así mismo fueron diseñados en su gran mayoría para evaluar como variable principal la reducción en HbA1c y eventos cardiovasculares, pero no para evaluar la reducción de peso como variable principal a excepción del estudio STEP 1¹⁰. No se ha comparado la efectividad de todos los aGLP-1 en el mismo estudio como pretende realizar el estudio SEVERAL.

Seguridad de los aGLP-1

Estos efectos en la pérdida de peso han venido acompañados de determinados eventos adversos, entre los más comunes en ficha técnica destacan los eventos adversos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o estreñimiento⁸. En el último estudio publicado, el STEP 8¹¹, se produjo una discontinuación del tratamiento con semaglutida del 13,5% y del 27,6% para liraglutida. Los eventos gastrointestinales fueron reportados en un 84,1% para semaglutida y 82,7% para liraglutida. La

mayoría de los eventos fueron de leves a moderados y no conllevaron a una discontinuación permanente, ocurriendo en su mayor parte de duración corta y durante la escalada de dosis, lo que deja constancia de la posible falta de adherencia en vida real, fuera del entorno y del control a los que están expuestos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Esta premisa supone una de las motivaciones principales del presente estudio, la evaluación en términos de seguridad de estos fármacos en la vida real.

El estudio SEVERAL ha sido diseñado de tal manera que recogerá todos los posibles eventos adversos tanto en el período de escala de dosis como en el de seguimiento. Al mismo tiempo se recogerán datos de calidad de vida y actividad física y se correlacionarán con el posible fracaso terapéutico y efectividad clínica.

Limitaciones

El presente estudio presenta varias limitaciones que habrán de ser tenidas en cuenta a la hora de la interpretación de los datos. La primera de ellas es la ausencia de aleatorización, por lo que no se podrán obtener conclusiones comparativas si no simplemente orientar sobre la situación actual, tasa de prescripción, resultados en su toma y tolerabilidad. Si del presente estudio se apreciase diferencias marcadas de clase se podría plantear un estudio randomizado dirigido.

En segundo lugar, existe un importante sesgo potencial derivado de la posible pérdida de seguimiento, de forma que aquellos pacientes con peor tolerancia al fármaco lo abandonen, contaminando de esa manera los resultados. Para evitar este sesgo se ha estimado un límite <20% a la hora del cálculo del tamaño muestral. En nuestra comunidad se cuenta con historia electrónica en el 100% de los pacientes por lo que es posible comprobar en la receta electrónica la retirada del fármaco, lo cual va a

ser de gran ayuda a validar la adherencia (como se viene realizando en la práctica clínica diaria).

Es preciso mencionar que el presente grupo de trabajo formado exclusivamente por unidades de farmacia asegurará la minimización de pérdidas de inclusión, pues supone el mayor núcleo de control de las dispensaciones, evitando el sesgo que podría acontecer si este estudio fuese iniciado desde las unidades de cardiología o endocrinología por ejemplo donde sería más difícil asegurar la correcta inclusión de todos los pacientes de nuestra comunidad a los que se les prescriba aGLP1.

En conclusión, este estudio intentará aportar información sobre la efectividad en reducción de peso, cambios en calidad de vida, actividad física y seguridad de los aGLP1 en pacientes con DM2 que inician tratamiento con estos fármacos en la vida real. Este trabajo pretende comparar los diferentes a-GLP1 en términos de efectividad y seguridad para una posterior mejor elección en la prescripción de estos fármacos en pacientes con patología cardiovascular.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A todos los investigadores principales y subinvestigadores de los centros que participan en el estudio, pertenecientes a las consultas de Farmacia de centros públicos del SERGAS.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. Grupo de trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Association for the Study of Diabetes Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev. Esp. Cardiol.* 2020;73(5):393-402. DOI: 10.1016/j.recesp.2019.07.013
- Shah N, Abdalla MA, Deshmukh H, Sathiyapalan T. Therapeutics for type2 diabetes mellitus: a glance at the recent inclusions and novel agents under development for use in clinical practice. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021; 23;12:20420188211042145. DOI: 10.1177/20420188211042145
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa160382
- 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(10193):121-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
- Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
- Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(15):1460-70. DOI: 10.1001/jama.2017.14752
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Base de datos en Internet, CIMA; 2013 [23/02/2022;08/04/2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(9):891-2. DOI: 10.1056/NEJMc1615712
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 ;327(2):138-50. DOI: 10.1001/jama.2021.23619
- Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria 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(4):275-86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
- 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(2):258-66. DOI: 10.2337/dc17-0417

su estado de salud en el día de hoy.

Anexo de investigadores estudio SEVERAL

José Seijas Amigo^{1,5,7}, Ángel Salgado-Barreira², Rosana Castelo-Domínguez³, Mercedes Pereira-Piá⁴, Moisés Rodríguez-Mañero^{1,5}, Alberto Cordero^{5,6}, Begoña Cardeso-Paredes^{1,7}, Diego Rodríguez-Penas^{1,7}, José Ramón González-Juanatey^{1,5}, Agustina Fernández Pérez⁸, Montserrat Fernández-Montenegro⁹, Ana Belén Ponce-Piñón¹⁰, Marlen Fernández-Silva¹¹, María Teresa Pérez-Álvarez¹², María del Mar Gago-García¹³, José Manuel Iglesias-Moreno¹⁴, Marta Rodríguez-Barreiro¹⁵, María Moure-González¹, Ana Seoane-Blanco¹, Rita Soler-Martín¹, Adrián Paz-Couce¹

¹Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ²Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ³Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Ribeira, A Coruña. España. ⁴Servicio de Farmacia, Centro de Salud de San Roque, Lugo. España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). ⁶Hospital de la Fe de Valencia, Santiago de Compostela, A Coruña. España. ⁷Fundación IDIS de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ⁸Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Vilalba, Lugo. España. ⁹Servicio de Farmacia, Centro de Salud de O Carballiño, Ourense. España. ¹⁰Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Fene, A Coruña. España. ¹¹Servicio de Farmacia, Centro de Salud O Ventorrillo, A Coruña. España. ¹²Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Culleredo, A Coruña. España. ¹³Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Ribadeo, Lugo. España. ¹⁴Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Valmiñor, Pontevedra. España. ¹⁵Servicio de Farmacia, Centro de Salud Virxe Peregrina, Pontevedra. España.

Anexo 1. Cuestionario EQ-5D

Marque con una cruz como esta ☑ la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar ☐
- Tengo algunos problemas para caminar ☐
- Tengo que estar en la cama ☐

Cuidado-Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal ☐
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo ☐
- Soy incapaz de lavarme o vestirme solo ☐

Actividades de Todos los Días (ej, trabajar, estudiar,
hacer tareas domésticas, actividades familiares
o realizadas durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades
de todos los días ☐
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades
de todos los días ☐
- Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días ☐

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar ☐
- Tengo moderado dolor o malestar ☐
- Tengo mucho dolor o malestar ☐

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso/a ni deprimido/a ☐
- Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a ☐
- Estoy muy ansioso/a o deprimido/a ☐

Anexo 1 (cont.). Cuestionario EQ-5D

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice “su estado de salud hoy,” hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

**Su estado
de salud
hoy**

Mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Peor estado
de salud
imaginable

Anexo 2. Cuestionario SF12

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
☐	☐	☐	☐	☐
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

2. **Esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora

3. Subir **varios** pisos por la escalera

1	2	3
Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
☐	☐	☐
☐	☐	☐

Durante las **4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física**?

4. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer?

5. ¿Tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

1	2
Sí	No
☐	☐
☐	☐

Durante las **4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

6. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer, **por algún problema emocional**?

7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, **por algún problema emocional**?

8. Durante las **4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
☐	☐	☐	☐	☐
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Anexo 2 (cont.). Cuestionario SF12

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las **4 últimas semanas**. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las **4 últimas semanas** ¿cuánto tiempo...

	1 Siempre	2 Casi siempre	3 Muchas veces	4 Algunas veces	5 Sólo alguna vez	6 Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. ...tuvo mucha energía?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. ...se sintió desanimado y triste?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

12. Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
☐	☐	☐	☐	☐
Siempre	Casi	Algunas siempre	Sólo veces	Nunca alguna vez