

Monodosis

¿MEJORA SEMAGLUTIDA LA FERTILIDAD?

La investigación respecto a los efectos –tanto beneficiosos como adversos– de los análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) se encuentra actualmente en pleno auge, espoleada por el interés que ha generado la autorización de algunos de estos fármacos, como semaglutida y liraglutida, en el control de peso. En las últimas semanas se han dado a conocer algunos casos de embarazo posiblemente vinculados al tratamiento con semaglutida, incluso en mujeres que contaban con un historial de infertilidad. En relación con una posible mejora de la fertilidad, está bien documentado que las personas con obesidad o sobrepeso pueden sufrir alteraciones en la funcionalidad de las hormonas sexuales, por lo que, en estos casos, la pérdida de peso que permiten obtener estos fármacos podría ayudar a mejorar la fertilidad. Pero, además de este, podría haber otros mecanismos que expliquen de forma directa el efecto de semaglutida sobre la fertilidad.

Aunque este efecto se ha descrito recientemente y ha suscitado la publicación de una noticia en la prestigiosa revista científica *Nature*, con anterioridad ya se había documentado que otro análogo de GLP-1 (exenatida) actúa sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal de las ratas hembra, afectando a la secreción preovulatoria de LH e incrementando el número de folículos de Graaf y de cuerpos lúteos, lo cual se pudo relacionar con una mejora de la eficiencia reproductiva en este modelo animal.

Asimismo, la noticia publicada se hace eco de los resultados de una investigación en la que la activación farmacológica del receptor farnesoide X inhibe la secreción de GLP-1 en ratas hembra, produciendo síntomas similares a los del síndrome de ovario poliquístico (SOP) que se asocian con problemas de fertilidad. En cambio, el agonista del GLP-1 liraglutida mejoró los síntomas vinculados al SOP, pudiendo constituir otro mecanismo por el que, en situaciones específicas, los análogos de GLP-1 podrían mejorar la fertilidad, al menos en modelos animales.

Por tanto, todavía se requiere de estudios en humanos que demuestren una relación causa-efecto entre la administración de semaglutida u otros análogos de GLP-1 y la mejora de la fertilidad. Y, en cualquier caso, es importante tener en cuenta que la semaglutida es un fármaco contraindicado durante el embarazo por el riesgo de toxicidad fetal, por lo que se recomienda emplear métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida y suspenderlo al menos 2 meses antes de un embarazo planeado con el objetivo de evitar riesgos.

Outeiriño-Iglesias V, Romani-Pérez M, González-Matías LC, Vigo E, Mallo F.

GLP-1 Increases Preovulatory LH. Source and the Number of Mature Follicles, As Well As Synchronizing the Onset of Puberty in Female Rats. *Endocrinology*. 2015; 156(11): 4226-37. DOI: 10.1210/en.2014-1978.

Yun C, Yan S, Liao B, Ding Y, Qi X, Zhao M et al.

The microbial metabolite agmatine acts as an FXR agonist to promote polycystic ovary syndrome in female mice. *Nat Metab*. 2024; 6(5): 947-62. DOI: 10.1038/s42255-024-01041-8.

TARLATAMAB, UNA NUEVA ESPERANZA EN CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

A pesar de que el cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM) representa solo un 15 % de los tumores de este órgano, la mayoría de las veces (en torno al 70 % de los casos) se detecta en estadios avanzados y tiene un pronóstico muy pobre: la supervivencia a 5 años de los pacientes es cercana al 5 %. En la actualidad, las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de pacientes con CPM en quienes ha fracasado la terapia de primera línea (la mayoría de pacientes recaen) son muy limitadas y tienen resultados muy pobres. Tarlatamab es un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico en investigación capaz de unirse de manera simultánea al receptor CD3 de los linfocitos T y a la proteína DLL3, que frecuentemente se encuentra sobreexpresada en las células tumorales del CPM.

En un estudio de fase 2, abierto y aleatorizado, se estudió la eficacia de tarlatamab en pacientes con CPM previamente tratados. Concretamente, se aleatorizó a 220 pacientes para recibir tarlatamab por vía intravenosa cada dos semanas en una dosis de 10 mg o de 100 mg, con el objetivo de determinar la tasa de respuesta objetiva (TRO). Tras un seguimiento mediano de aproximadamente 10 meses, similar en ambos grupos, la TRO fue del 40 % (IC_{97,5%} 29 – 52) en el grupo de 10 mg y del 32 % (IC_{97,5%} 21 – 44) en el grupo de 100 mg. Entre los pacientes con respuesta, la duración fue de al menos 6 meses en el 59 % de los pacientes. La supervivencia libre de progresión, que