

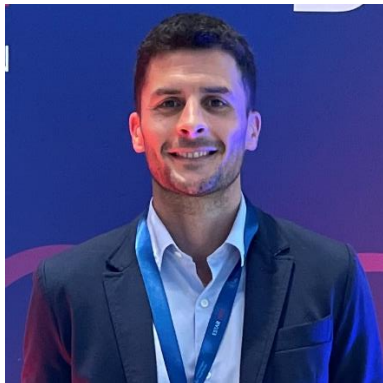


Comité de Hipertensión y prevención cardiovascular

TIRZEPATIDE UNA VEZ A LA SEMANA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Tirzepatide once a week for the treatment of obesity (SURMONT-1)

N ENGL J MED. 2022;387: 205-216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038



Dr. Gabriel Tissera

La obesidad es la enfermedad crónica más prevalente en el mundo, afectando aproximadamente a 650 millones de personas. El exceso de adiposidad y sus numerosas complicaciones, incluyendo enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, generan una carga económica considerable y constituyen los principales contribuyentes a la morbi-mortalidad mundial. El tratamiento que resulta en una pérdida sustancial de peso puede mejorar los resultados en personas que viven con obesidad. Históricamente, el tratamiento de la obesidad se enfocó, casi exclusivamente, en cambios en el estilo de vida. Sin embargo, existen evidencias que la dieta y el ejercicio físico generan mecanismos contrarregulatorios fisiológicos que limitan la reducción de peso e impiden un mantenimiento de este. Esto ha llevado a entender que, la obesidad es una compleja enfermedad metabólica con múltiples componentes intervinientes en la homeostasis de la energía, que involucra mecanismos centrales y periféricos. Una vez que la obesidad está instalada, estos mecanismos dificultan el regreso a un peso menor. Las guías clínicas recomiendan el tratamiento con fármacos para personas con obesidad o con sobrepeso y complicaciones relacionadas al peso. Estudios recientes con agonistas del receptor glucagón-like-peptide 1 (GLP-1) han demostrado una mayor eficacia con una aceptable seguridad, pudiéndose lograr mediante vías de hormonas estimulantes de

nutrientes endógenos. El Polipéptido Insulinotrópico Glucosa-dependiente (GIP), otra de las hormonas estimulante de nutrientes, regulan el balance energético a través de la señalización de receptores en la superficie de las células en el cerebro y en el tejido adiposo. Es por esto, que una molécula que combine el agonismo sobre el receptor GIP y GLP podría conducir a mayor eficacia en la reducción de peso. Tirzepatide es un péptido inyectable subcutáneo que se aplica una vez a la semana (aprobado por FDA en el tratamiento de la diabetes tipo 2) diseñado a partir de la secuencia nativa GIP, con un agonismo en receptores GIP y GLP-1.

Este estudio, Surmont-1, evaluó la eficacia y seguridad de Tirzepatide en adultos con obesidad y sobrepeso que tenían diabetes. Este fue un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, placebo vs control, llevado a cabo en 119 sitios de 9 países. Los pacientes fueron randomizados 1:1:1:1 a Tirzepatide 5 mg (n=630), 10 mg (n=636), 15 mg (n=630) o placebo administrado de forma subcutánea una vez por semana durante 72 semanas sumado a cambios en el estilo de vida. Tirzepatide se iniciaba en una dosis de 2.5 mg semanal y se incrementaba en 2.5 mg cada 4 semanas. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con un índice de masa (IM) ≥ 30 o con un índice >27 pero con complicaciones relacionadas al peso (por ejemplo: hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular) y aquellos que reportaban uno o más intentos fallidos de esfuerzos en la dieta para perder peso que eran candidatos a participar. Entre los criterios de exclusión fueron diabetes, un cambio en el peso mayor a 5 kg en los últimos 90 días previos a la screening, tratamiento quirúrgico por obesidad previo o planeado y tratamiento con una medicación que favorece la pérdida de peso dentro de los 90 días previos al screening.

Dentro de la población estudiada (n= 2539), tenían un promedio de edad de 44.9 años, la mayoría eran mujeres (67.5%) y de raza blanca (70.6%). Además, un 40.6% tenía pre-diabetes de base y dos tercios una o más complicaciones relaciones al exceso de peso.

El resultado co-primario, de porcentaje de cambio en el peso desde el inicio a la semana 72, para Tirzepatide vs placebo fue significativo ($p < 0.001$)

- 5 mg: -15%
- 10 mg: -19.5%
- 15 mg: -20.9%
- Placebo: -3.1 %

El endpoint co-primario de reducción \geq al 5% a la semana 72, fue alcanzado para el grupo Tirzepatide vs placebo ($p < 0.001$):

- 5 mg: 85.1%
- 10 mg: 88.9%
- 15 mg: 90.9%
- Placebo: 34.5%

En cuanto al endpoint secundario para Tirzepatide vs placebo:

Reducción de peso mayor al 20%:

- 5 mg: 30.0%
- 10 mg: 50.1%
- 15 mg: 56.7%
- Placebo: 3.1%

Además, se objetivaron como puntos secundarios cambios cardiometabólicos en la circunferencia abdominal, presión arterial sistólica y diastólica, niveles de Insulina en ayunas y niveles lipídicos a favor de Tirzepatide. Incluso el 95.35 % de los pacientes en el grupo Tirzepatide que se encontraba en pre-diabetes revirtieron de la misma a la semana 72, en comparación con el 61.9% de los pacientes en el grupo placebo.

Los eventos adversos leves fueron más frecuentes con Tirzepatide (nauseas, diarrea y constipación), pero en su mayoría eran transitorios y surgieron en el momento de aumento de dosis. En cambio, en los efectos adversos graves no hubo diferencias con el placebo y se calcula que hasta un 21% de estos podrían haber sido desencadenados por el COVID-19.

COMENTARIO DEL AUTOR

Los resultados de este estudio muestran que, entre los pacientes obesos o con sobrepeso, Tirzepatide conduce a una pérdida de peso sustancial en comparación con el placebo. La mayoría de los pacientes pueden tener una pérdida de peso del 5% (considerado durante muchos años el objetivo de los tratamientos en obesidad). A dosis de 10 mg y 15 mg, produce una reducción del peso corporal de casi un 20 %. En comparación con otras farmacoterapias para la obesidad y los agonistas de GLP-1, Tirzepatide parece tener una mayor reducción media del peso corporal, aunque esto debe estudiarse en ensayos específicos, debido a que estos eran endpoints secundarios. Es importante destacar que los efectos adversos consistieron en eventos gastrointestinales de leves a moderados que ocurrieron en el período de escalada de dosis y fueron similares a estudios previos de terapias basadas en incretina. Además, se observaron beneficios cardio metabólicos en todos los pacientes, pero no hay que perder de vista que estos eran objetivos secundarios. Si bien pueden criticarse algunos detalles, como por ejemplo el hecho de que solo un 5% padecía de sobrepeso, lo cual el uso en este grupo podría discutirse. En general, el estudio proporciona buena evidencia para el uso de Tirzepatide en pacientes obesos o con sobrepeso sin diabetes. También se esperan datos de resultados a largo plazo.