

Aprobado el uso de la tirzepatida para el tratamiento de la obesidad

Marta Estalrich Soliveres.

Fundación Teófilo Hernando.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

A finales de este año estará disponible en Estados Unidos la tirzepatida (Zepbound®), que ha obtenido la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el control crónico del peso.

La tirzepatida, un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que actualmente está comercializada para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2, junto con cambios en la dieta y realización de ejercicio, obtuvo la aprobación por la agencia reguladora de Estados Unidos para su uso en tratamiento del control crónico del peso el pasado mes de noviembre (1). Se prevé que esté disponible comercialmente para finales de este año, en forma de plumas precargadas de dosis única, de administración semanal. El tratamiento tendrá un coste anual aproximado por paciente de 12.700 \$.

La seguridad y eficacia de la tirzepatida para el tratamiento del control del peso se demostró en los ensayos clínicos SURMOUNT. En un primer ensayo clínico aleatorizado (2), se evaluó la eficacia de la tirzepatida junto con una intervención intensiva en el estilo de vida, que incluyó la administración de una dieta baja en calorías, la realización de al menos 2.5 horas de actividad física por semana y terapia conductual. A pesar de ser considerada un "pilar en el control de la obesidad", los autores del estudio señalan que la efectividad general de esta intervención fue limitada, dado que solo una minoría de individuos logró una pérdida de peso significativa, siendo común la recuperación de peso. En el ensayo SURMOUNT-3, unos 600 participantes que ya habían perdido en promedio un 5% de su peso como parte de una intervención intensiva de 3 meses en el estilo de vida fueron asignados al azar para recibir tirzepatida o un placebo. Su índice de masa corporal (IMC) inicial antes de la intervención debía ser de 30 o más, o de 27 o más si tenían además una complicación relacionada con la obesidad, además de la diabetes. Tras 72 semanas de tratamiento, aquellos que recibieron

una dosis de 10 mg o 15 mg de tirzepatida perdieron un promedio del 18% de su peso corporal, mientras que los que recibieron un placebo recuperaron un 2.5% de su peso corporal. Si bien la eficacia de la tirzepatida quedó demostrada, persiste cierta incertidumbre sobre la cantidad de ejercicio o restricción calórica necesaria como coadyuvante. En octubre del pasado año, se presentaron los resultados del ensayo SURMOUNT-4 en la reunión de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. En este ensayo, la administración de tirzepatida durante 88 semanas indujo una pérdida de peso corporal de un 26%, sin ninguna intervención intensiva en el estilo de vida. A pesar de la eficacia demostrada del fármaco, todavía quedan dudas sobre el efecto en la composición corporal. En el ensayo SURMOUNT-1 se observó que el 25% del peso perdido correspondía a masa corporal magra (masa libre de grasa), resultados comparables a los obtenidos con tratamientos convencionales para la obesidad, tanto basados en el estilo de vida como quirúrgicos (3). El perfil general de seguridad y tolerabilidad de tirzepatida fue similar al de otras terapias basadas en incretinas aprobadas para el tratamiento de la obesidad. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron gastrointestinales (náuseas, diarrea y estreñimiento).

Como punto débil de estos estudios es importante destacar que los adultos mayores están subrepresentados en los ensayos clínicos de tratamientos para la pérdida de peso, a pesar de su mayor riesgo de desarrollar sarcopenia. Además, preocupa el hecho de que las personas que logran perder peso de forma significativa y luego suspenden el tratamiento farmacológico tienden a recuperar peso, principalmente en forma de grasa, lo que puede

dificultar la pérdida de peso en futuros intentos. Los estudios muestran que las GLP-1 parecen ser más efectivas en el caso de las mujeres que en los hombres. Sin embargo, aún no está claro si hay diferencias en la respuesta según la edad, raza, etnia o peso inicial de las mujeres. Se requieren más estudios para evaluar a fondo las disparidades de género en los resultados a lo largo del tiempo. Se requieren estrategias multidisciplinarias para evaluar y supervisar a los pacientes con obesidad y es importante obtener medidas más precisas y exhaustivas. Se sugiere la inclusión de medidas adicionales de la composición corporal, como la circunferencia de la cintura o las exploraciones de absorciometría dual de rayos X (DXA), en los ensayos clínicos de nuevos medicamentos. Esto complementaría la evaluación del IMC (4).

En comparación con otros análogos de las incretinas, la tirzepatida ha demostrado una mayor reducción de peso respecto al conseguido con liraglutida y semaglutida. También ha mostrado un mejor régimen de dosificación, ya que la tirzepatida puede administrarse una vez a la semana, mientras que liraglutida y semaglutida generalmente requieren dosis diarias o semanales, lo que puede mejorar la adherencia al tratamiento en algunos pacientes. Además, al ser un agonista dual de GLP-1 y GIP, la tirzepatida actúa sobre múltiples vías metabólicas, lo que puede proporcionar beneficios adicionales en comparación con los agonistas no duales.

En resumen, la tirzepatida ha demostrado ser eficaz en la reducción del peso corporal, aunque persiste cierta incertidumbre sobre la cantidad de ejercicio o restricción calórica necesarios como coadyuvantes. Además, es necesario investigar el riesgo-beneficio-riesgo a largo plazo asociado a la pérdida de masa corporal magra, especialmente en personas mayores, en las que puede derivar en sarcopenia. Queda pendiente también la mejora en la monitorización de los pacientes tratados. Además, es importante tener en cuenta también que el tratamiento con tirzepatida requiere un uso a largo plazo y su precio actualmente es elevado, lo que puede dificultar el acceso para algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus i1. Abbasi J. FDA Green-Lights Tirzepatide, Marketed as Zepbound, for Chronic Weight Management. *JAMA*. 2023;330(22):2143–2144. doi:10.1001/jama.2023.24539
2. Wadden, T.A., Chao, A.M., Machineni, S. *et al.* Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 29, 2909–2918 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>
3. Ania M.J., Louis J.A, Nadia N.A *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387:205-216. Doi: 10.1056/NEJMoa2206038
4. Ruder K. Mounting Evidence Suggests That BMI Isn't the Only Measure Needed to Predict Mortality Risk. *JAMA*. 2023;330(6):490–491. doi:10.1001/jama.2023.13602