

Continuidad del tratamiento con Tirzepatida para mantener la reducción de peso en adultos con obesidad

B. Fabio Mejías Fernández.

Médico Residente 1º de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

La tirzepatida, un nuevo fármaco con actividad sinérgica agonista del receptor del péptido inhibidor gástrico y del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, recientemente aprobado por la Food and Drug Administration americana para el tratamiento de la diabetes mellitus y la obesidad, ha mostrado una reducción de peso sustancial de 20,9% de media. Varios ensayos han mostrado el efecto rebote en el peso al dejar distintos fármacos aprobados para la reducción del mismo pertenecientes a varias clases farmacológicas, con la consiguiente reducción de los beneficios cardiometabólicos. La tirzepatida es un fármaco prometedor para su uso a largo plazo por su perfil favorable en cuanto a efectos adversos y su baja probabilidad de efectos neuropsiquiátricos y cardiovasculares a largo plazo, un nuevo ensayo clínico apunta en esta dirección.

La obesidad se considera a día de hoy una enfermedad crónica, asociada al estilo de vida, cuya principal causa es un desbalance entre el consumo y el gasto calórico. Actualmente tiene una prevalencia en adultos del 16,5% en hombres y del 15,5% en mujeres en nuestro país (1) y es causa de una gran morbimortalidad asociada a la enfermedad cardiovascular en sus distintas formas, así como a la diabetes mellitus y sus complicaciones.

Si bien el primer nivel de tratamiento son cambios en el estilo de vida, la mayoría de pacientes no consiguen reducir su peso de una manera clínicamente significativa con medidas higiénico-dietéticas por lo que se tienen que usar fármacos, algunos de los cuales han demostrado una gran eficacia.

Desgraciadamente, la pérdida de peso tiende a revertirse con el tiempo. Se ha observado que la restricción calórica produce una reducción de los requerimientos energéticos basales y un aumento de la eficiencia en el uso de los recursos energéticos (2). Pero a su vez, se producen cambios neuroendocrinos en los niveles de leptina, insulina, tiroxina o el tono simpático, que tienden a restituir la masa de reserva energética previa para intentar mantener el equilibrio homeostático anterior (3).

Por este motivo, a pesar de los resultados positivos de los tratamientos farmacológicos aprobados para la obesidad, en la mayoría de los casos se produce un efecto rebote tras la retirada de los mismos. El problema

es que en muchos casos el perfil de efectos adversos pone en cuestión el tratamiento a largo plazo con dichos fármacos.

Un nuevo ensayo clínico aleatorizado, el SURMOUNT-4, ha demostrado resultados prometedores al respecto (4). El estudio, realizado por Louis J. Aronne y colaboradores en el Comprehensive Weight Control Center Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Weill Cornell Medicine, es un ensayo de retirada aleatorizado de fase III llevado a cabo en 70 centros de 4 países con una fase preliminar abierta de 36 semanas en la que los participantes recibieron dosis ascendentes semanales subcutáneas de tirzepatida según tolerancia y protocolo hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (10 mg o 15 mg por vía subcutánea semanales) y una segunda parte aleatorizada 1:1 tirzepatida versus placebo semanal durante 52 semanas adicionales.

Se incluyeron un total de 783 adultos con un IMC mayor o igual a 30 o mayor o igual a 27 con al menos una complicación relacionada con el sobrepeso excluyendo la diabetes mellitus (a saber: hipertensión, dislipemia, apnea obstructiva del sueño y enfermedad cardiovascular). En la semana 36 un total de 670 participantes fueron aleatorizados 1:1 a seguir recibiendo la misma dosis de tirzepatida (n=335) o a placebo (n=335) durante 52 semanas. 113 participantes más habían sido excluidos debido principalmente a efectos adversos, desistimiento del paciente, pérdida del seguimiento o desviación del protocolo.

El objetivo principal fue el cambio porcentual del peso corporal entre la semana 36 (desde la aleatorización) y la semana 88 y su diferencia entre los brazos. Los objetivos secundarios fueron: la proporción de participantes que al final del estudio mantuvieron al menos el 80% de la reducción de peso alcanzada en la fase de inducción, el tiempo que tardaron durante la segunda parte del estudio en volver a alcanzar el 95% del peso del que partieron aquellos participantes que en la primera parte habían conseguido adelgazar al menos un 5%, la reducción absoluta de peso y circunferencia de la cintura durante la fase de doble ciego y la proporción de participantes que alcanzaron los umbrales del 5%, 10%, 15%, 20% y 25% de reducción de peso. Asimismo, como objetivos adicionales se analizaron los factores de riesgo cardiometabólicos en la segunda parte del ensayo. Finalmente, se evaluaron aspectos relacionados con la seguridad como los efectos adversos relacionados con el tratamiento y los efectos adversos graves durante todas las fases del estudio y un periodo de seguimiento adicional de seguridad.

De los 670 participantes que fueron aleatorizados, el 92,7% alcanzaron una dosis máxima tolerada de 15 mg y el 7,3% restante de 10 mg. 600 completaron el estudio, 25 de los cuales lo hicieron a pesar de haber abandonado el tratamiento o placebo. La principal causa de pérdida de datos fue por desistimiento y fue más común en el brazo placebo, principalmente por falta de eficacia. La mayoría de participantes aleatorizados fueron mujeres (70,6%), la edad media fue de 48 años, un peso de 107,3 Kg e IMC de 38,4.

Durante la fase abierta inicial se alcanzó una reducción de peso del 20,9% de media, en línea con estudios previos durante el desarrollo del fármaco. Los participantes que continuaron con tirzepatida alcanzaron en la semana 88 una reducción adicional de -5,5% [IC95%] mientras que aquellos en el grupo de placebo incrementaron su peso un 14% habiendo, por tanto, una diferencia de -19,4% (-21,2%; -17,7%) $p < 0,001$ (ver TABLA 1 más abajo). La proporción inicial de participantes que mantuvo al menos el 80% de la reducción de peso conseguida durante la fase de inducción fue del 89,5% en el brazo de tirzepatida frente al 16,6% en el brazo control. El riesgo de recuperar el 95% del peso basal se redujo en un 98% (HR 0.02 (0,01-0,05 $p < 0,01$) para los participantes que continuaron con tirzepatida.

Aún más, los participantes del brazo de tirzepatida mejoraron todos los biomarcadores cardiometabólicos incluyendo la hemoglobina A1c, glucosa en ayuno, niveles de insulina, fracciones de colesterol, triglicéridos, así como el IMC y la tensión arterial durante el periodo de aleatorización. Cabe destacar que un 54,5% de los participantes en el brazo de tirzepatida alcanzaron una reducción de al menos un 25% de su peso corporal frente a un 5,5% del brazo control ($p < 0,01$). Estos resultados se muestran en la TABLA 2 más abajo.

(TABLA 1)

	Media mínimos cuadrados (IC 95%)		Diferencia absoluta	
	Tirzepatina (n=335)	Placebo (n=335)	(IC 95%)	p-valor
Objetivo primario				
Cambio en el peso corporal semana 36-88, %	-5,5 (-6,8; -4,2)	14,0 (12,8; 15,2)	-19,4 (-21,2; -17,7)	<,001
Objetivos secundarios claves				
Cambio en el peso corporal sema 36-88, Kg	-4,7 (-5,7; -3,6)	11,1 (10,1;12,2)	-15,8 (-17,3; -14,3)	<,001
Cambio en la cintura de la semana 36 a la 88, cm	-4,3 (-5,3; -3,2)	7,8 (6,9; 8,8)	-12,1 (-13,5; -10,6)	<,001
Participantes que mantienen $\geq 80\%$ de la pérdida de peso del periodo de inducción en la semana 88 No (%)	300 (89,5)	55 (16,6)	44,0 (24,9; 77,5)	<,001
Participantes que consiguen una reducción de peso entre las semanas 0 y 88 de al menos:				
$\geq 5\%$	326 (97,3)	235 (70,3)	20,3 (7,7; 53,3)	<,001
$\geq 10\%$	309 (92,1)	155 (46,2)	26,1 (12,6; 54,1)	<,001
$\geq 15\%$	282 (84,1)	87 (25,9)	32,6 (16,4; 64,8)	<,001
$\geq 20\%$	233 (69,5)	42 (12,6)	46,1 (20,7; 102,9)	<,001
Cambio en el peso corporal de la semana 36 a la 64, %	-5,4 (-6,3; -4,6)	10,0 (9,0; 11,0)	-15,4 (-16,8; -14,1)	<,001
Objetivo exploratorio				
Participantes que alcanzan $\geq 25\%$ de reducción de peso de la semana 0 a la 88 No (%)	183 (54,5)	17 (5,0)	61,5 (25,9; 146,1)	<,001

Adaptado de: Louis J. Aronne y cols.

En cuanto a efectos adversos, durante la fase preliminar abierta, el 81,0% de los participantes experimentaron al menos 1 efecto adverso atribuible al fármaco sobre todo de naturaleza gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento) un 2% siendo considerados graves y con un 7% de participantes abandonando el tratamiento por los mismos.

En la fase ciega los efectos adversos fueron experimentados por un 60,3% en el brazo de tirzepatida frente a un 55,8% en el brazo control. Los más frecuentes fueron debidos a la infección por SARS-Cov2 (igual en ambos brazos) y efectos gastrointestinales, más frecuentes en el brazo del tratamiento. Un 3% de los participantes presentaron efectos adversos graves. Un 1,8% abandonó por EA el brazo de tirzepatida frente al 0,9% en el grupo placebo. No se registraron casos de pancreatitis ni de cáncer medular de tiroides. En esta fase también hubo dos casos de colestiasis (uno en cada brazo) y tres casos de colecistitis aguda, todos ellos en el brazo control.

(TABLA 2)

	Estimador (IC 95%)		Diferencia absoluta (IC 95%)	p-
	Tirzepatida (n=335)	Placebo (n=335)		
Objetivos secundarios nales (semanas 0 a la 88)				
en Hemoglobina A1c, %	-0,57 (-0,60; -0,64)	-0,22 (-0,26; -0,18)	-0,34 (-0,39; -0,29)	
bio en glucosa en ayuno, mg/mL	-10,6 (-11,6; -9,6)	-1,7 (-2,8; -0,6)	-8,9 (-10,4; -7,4)	
o porcentual en insulina en ayuno, %	-54,1 (-57,2; -51,0)	-29,8 (-34,7; -24,9)	-34,6 (-40,6; -27,9)	
bio porcentual en niveles lipídicos, %				
Col. total	-5,0 (-6,6; -3,4)	2,2 (0,4; 4,0)	-7,0 (-9,3; -4,7)	
Col. no HDL	-11,5 (-13,5; -9,5)	-0,8 (-3,2; 1,6)	-10,8 (-13,7; -7,8)	
HDL	12,3 (10,2; 14,4)	9,4 (7,3; 11,5)	2,6 (-0,1; 5,4)	
LDL	-5,2 (-7,6; -2,8)	2,6 (-0,1; 5,3)	-7,6 (-10,9; -4,2)	
VLDL	-32,6 (-35,3; -29,9)	-15,6 (-19,2; -12,0)	-20,1 (-24,7; -15,3)	
Triglicéridos	-33,3 (-36,0; -30,6)	-15,3 (-18,9; -11,7)	-21,2 (-25,8; -16,4)	
ÁG. libres	-20,4 (-25,0; -15,8)	-9,7 (-15,2; -4,2)	-11,8 (-19,0; -4,1)	
bio en la Tensión Arterial, mmHg				
Sistólica	-9,3 (-10,5; -8,1)	-2,4 (-3,7; -1,1)	-6,9 (-8,7; -5,1)	
Diastólica	-5,5 (-6,4; -4,6)	-1,7 (-2,6; -0,8)	-3,8 (-5,1; -2,6)	

Adaptada de Louis J. Aronne y

Finalmente, durante el estudio se produjeron 3 muertes: la primera en la fase inicial abierta debido a neumonía por SARS-Cov2, 1 en el brazo de tirzepatida debido a insuficiencia cardíaca Congestiva y 1 en el brazo placebo debido a adenocarcinoma de colon.

Curiosamente el SURMOUNT-4 también identificó que los participantes en el brazo placebo, de media, no recuperaron su peso de base, sino que al final del mismo habían reducido su peso una media de 9,9% [IC 95%], posiblemente gracias al trabajo sobre el cambio de estilo de vida llevado a cabo durante el estudio como parte del protocolo en todos los participantes. Sin embargo, en el brazo de control no se mantuvieron respuestas tan sostenidas en las variables analíticas cardiometabólicas a pesar de la reducción significativa en el peso.

La tirzepatida se posiciona como un firme candidato para el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad con una reducción de peso muy significativa: el 54,5% de los participantes lograron una reducción igual o mayor al 25% de su peso corporal a las 88 semanas de tratamiento, con un perfil de efectos adversos bastante favorable. Los resultados de este ensayo clínico junto con posibles nuevos avances en futuros tratamientos para la obesidad que se abren con estas nuevas dianas terapéuticas abren la posibilidad a un control farmacológico de la obesidad a largo plazo más sencillo y con un perfil de seguridad bastante prometedor.

REFERENCIAS

1. INE. Encuesta Europea de Salud en España. [Internet]; 2020 [Citado 31 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout
2. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, Leibel RL. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017 Aug 1;38(4):267-296. doi: 10.1210/er.2017-00111. PMID: 28898979; PMCID: PMC5546881.
3. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev.* 2015 Feb;16 Suppl 1(Suppl 1):45-54. doi: 10.1111/obr.12255. PMID: 25614203; PMCID: PMC4371661.
4. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunck MC, Jouravskaya I, Murphy MA; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284.