

Un paso más en el tratamiento de la obesidad: tirzepatida, análisis del ensayo clínico SURMOUNT-3

Vidal Arreba Blanco, Patricia Guaita Medina, Cayetana Tobía Sanz.

Facultad de Medicina, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

Contexto clínico y características del fármaco

La prevalencia creciente de obesidad, que ya alcanza los 880 millones de personas según la OMS en 2022 (1), y los recientes descubrimientos farmacológicos al respecto, así como el estudio de los múltiples mecanismos por los que el exceso de tejido adiposo genera enfermedad, han hecho que las alternativas terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad estén a la orden del día.

Hasta hace poco, los cambios de estilo de vida se consideraban la piedra angular en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, el principal problema que se presenta es que estas medidas terapéuticas sólo consiguen, en la mayoría de los casos, reducir el peso entre un 5-8%, resultando insuficiente para el óptimo control de la enfermedad (2). Por otra parte, se contaba con otra alternativa terapéutica para el tratamiento de la obesidad: la cirugía bariátrica. Las indicaciones de las diferentes opciones quirúrgicas (bypass gástrico en Y de Roux, manga gástrica...) se plantean a pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² o en formas menos graves de obesidad (IMC 35-40 kg/m²) con comorbilidades graves asociadas. Sin embargo, esto conlleva muchos efectos secundarios, siendo una opción muy invasiva que tampoco garantiza el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo.

Es por ello por lo que en los últimos tiempos se ha intentado buscar opciones farmacológicas para tratar de lograr un mejor control de la obesidad. En concreto, la tirzepatida surge dentro de la corriente de análogos de GLP-1 y similares. Está basado en la semaglutida, agonista de GLP-1 combinado con un agonista de GIP. Ambos receptores (GLP-1 y GIP) están presentes en las células endocrinas α y β del páncreas, corazón, vasos sanguíneos, leucocitos, intestino y riñón (los receptores GIP también están presentes en los adipocitos). La localización más importante es el cerebro, donde actúan en núcleos implicados en la regulación del apetito (3).

En este contexto, los estudios SURMOUNT son un grupo de 5 ensayos clínicos donde se evaluó la eficacia de la tirzepatida en distintos supuestos. El que nos ocupa ahora mismo, SURMOUNT 3 (4), trató de evaluar la eficacia de la tirzepatida en adultos con obesidad (IMC > 30) y sobrepeso (IMC > 27) con, al menos, alguna comorbilidad relacionada con el peso, como complemento a medidas de estilo de vida frente a placebo. El fármaco de este estudio, tirzepatida, es el de más reciente autorización para el tratamiento de la obesidad en nuestro país.

Diseño y métodos

El ensayo es un estudio en fase 3 multicéntrico (62 centros en EEUU, Argentina y Brasil), aleatorizado, con grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo.

Se dividió en cuatro etapas fundamentales: la primera consistía en una fase de 2 semanas donde se preseleccionaba a los candidatos al estudio. La segunda etapa estaba basada en una modificación intensiva del estilo de vida durante 12 semanas en la que se instaba a los participantes a hacer dieta (las mujeres de 1200 kcal/día, los hombres de 1500 kcal/día), 150 minutos de ejercicio a la semana, y 8 sesiones donde se trabajaban los cambios en el estilo de vida de los participantes, impartidas por personal cualificado. En la tercera se administró el tratamiento a los par-

participantes durante 72 semanas. Finalmente, la cuarta etapa fue de seguimiento de la seguridad postratamiento durante 4 semanas más. Una de las partes más importantes del ensayo es la segunda etapa, dado que, tras esas 12 semanas de modificación de hábitos de vida de los pacientes, solamente pudieron continuar con el ensayo aquellos que hubieran conseguido una reducción de más del 5% de peso.

El objetivo principal del ensayo era medir la reducción del peso como variable intermedia para determinar la utilidad de la tirzepatida en la reducción de eventos cardiovasculares (variable directa). Es posible demostrar de una manera indirecta la reducción de muerte cardiovascular porque se ha demostrado mediante multitud de ensayos clínicos (5) que la obesidad es una variable intermedia adecuada para estimar el desarrollo de eventos cardiovasculares porque está en algún punto fisiopatológico del desarrollo de la enfermedad, es un marcador pronóstico de la misma, la mejoría en esta variable repercute directamente sobre la principal, y se puede usar en la práctica clínica.

Por otra parte, dentro del ensayo no solamente miden la reducción de peso (primera variable intermedia) para demostrar disminución de la variable principal, sino que además dada la correlación de la obesidad con otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, también miden el aumento de control de los índices glucémicos cuando baja el peso. Esto aporta más fuerza a la asociación entre dicha variable intermedia y la principal, dado que además de la asociación que existe entre ambas, también se puede llegar a la variable principal por otras variables intermedias.

En el ensayo se evalúan dos variables principales (variables coprimarias): el porcentaje de cambio en el peso (variable cuantitativa), y los participantes que consiguen una reducción de más del 5% de peso (variable cualitativa), así como otras variables secundarias. Son variables objetivas, intermedias, y simples, además, son clínicamente relevantes porque se relaciona directamente con los eventos cardiovasculares y también se trata de parámetros que le importan directamente al paciente.

Por otra parte, los dos sesgos más importantes en todo ensayo clínico se han evitado en este

caso: no encontramos sesgo de asignación dado que es un estudio aleatorizado, y tampoco hay sesgo de evaluación porque se trata de un estudio enmascarado. Sin embargo, otros sesgos que podríamos encontrar son el **sesgo de confirmación** (se está buscando información que favorecen datos que confirman las hipótesis de los investigadores, ignorando evidencia contradictoria, lo que podría estar respaldado por el creciente y casi incuestionable auge de los análogos de GLP-1).

Finalmente, otro sesgo que podríamos encontrar en el ensayo es el **sesgo de medición**, que se da cuando encontramos errores con respecto a la medición de los resultados, ya sea por instrumentos inadecuados o interpretación subjetiva. En este estudio se ha clasificado principalmente por el índice de masa corporal (IMC, kg/m²), que es un criterio con limitaciones, dado que no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa magra y masa grasa, siendo un mal indicador en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o gestantes. Esto podría suponer que los resultados no se interpreten correctamente en estos colectivos.

Resultados

Las características demográficas y clínicas tras la aleatorización, así como la reducción de peso y cambios cardiometabólicos en el periodo previo a la aleatorización, fueron similares entre el grupo de tirzepatida y el grupo de placebo. En cuanto a esta reducción de peso durante el periodo de *lead-in*, fue del 6,9% del peso corporal y se acompañó de una disminución de PAS y PAD, disminución de HbA1c y glucosa e insulina en ayunas. Hubo además una mejoría media de todos los niveles lipídicos, excepto de HDL y ácidos grasos libres.

Para el análisis de los resultados en la semana 72 se utilizaron dos estimaciones (TRE y eficacia) para evaluar la eficacia del tratamiento desde diferentes perspectivas y se tuvieron en cuenta los eventos intercurrentes de manera diferente. Para la variable “porcentaje de cambio de peso según la estimación del régimen de tratamiento” (TRE), el cambio medio en la semana 72 fue de -18,4%

con tirzepatida y +2,5% con placebo. Tirzepatida era superior al placebo con una diferencia del tratamiento relativa estimada en -20,8% (IC 95% -23,2; -18,5; $P < 0,001$). El cambio medio en el peso corporal según la estimación de eficacia fue de -21,1% con tirzepatida y +3,3% con placebo. La diferencia de tratamiento estimada fue de -24,5 puntos porcentuales (IC del 95%: -26,1; -22,8; $P < 0,001$) para tirzepatida versus placebo.

Para la otra variable coprimaria (“participantes que consiguieron una reducción de más del 5% de peso”) según el TRE, hasta la semana 72, fueron el 87,5% (251) en el grupo de tirzepatida en comparación con el 16,5% (48) en el grupo de placebo. OR: 34,6 (IC 95% 19,2,62,6); $P < 0,001$. Según la estimación de eficacia, el 94,4% (268) de los participantes en el grupo de tirzepatida tuvieron una reducción adicional de peso corporal de $\geq 5\%$ de la aleatorización en comparación con el 10,7% (31) en el grupo de placebo (OR 130,4 (IC del 95 %: 70,0, 242,8); $p < 0,001$).

En relación con las variables secundarias como son el porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción del 10, 15 y 20%, o el cambio de peso según la estimación de eficacia para tirzepatida en comparación con el placebo viene reflejado en la Figura 1.

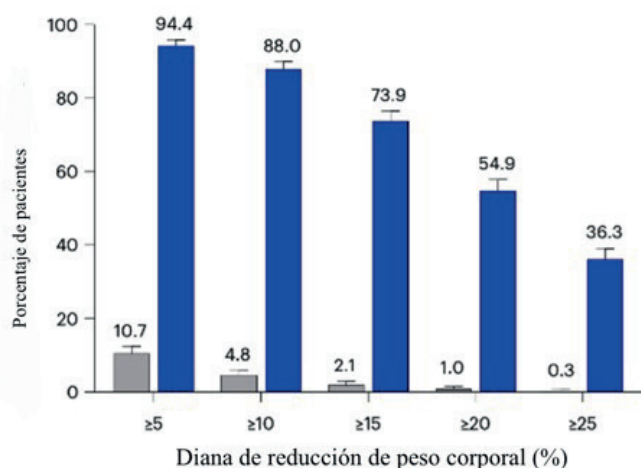


Figura 1: Comparativa de tirzepatida (en azul) vs placebo (en gris) del porcentaje de pacientes que consiguen una reducción del 5, 10, 20 y 25% de peso corporal según el estimando de eficacia. Figura modificada de: Wadden TA, et al. (4)

Otras variables secundarias importantes como son “el porcentaje de pacientes que a las 72 semanas mantuvieron al menos el 80% del peso corporal perdido durante el periodo inicial de *lead-in*” o “la disminución de la circunferencia adicional” también mostraron resultados estadísticamente significativos en favor de tirzepatida en comparación con el placebo.

Si nos fijamos en el protocolo (6), casi todas las variables que incluyeron los autores en la publicación fueron registradas anteriormente en el mismo. Sin embargo, la variable “porcentaje de pacientes que perdieron un 25% de peso” que vemos incluido en el ensayo no aparece en el protocolo. Es una variable que no fue definida pero que es coherente con el resto de los resultados obtenidos.

Discusión y conclusión

Los autores concluyen que tirzepatida produce una reducción adicional significativa en adultos con sobrepeso u obesidad tras un periodo inicial de pérdida de peso con métodos intensivos de intervención en el estilo de vida.

Pero, ¿son finalmente válidos los resultados de este ensayo clínico? Para responder, comenzamos con el análisis de las fortalezas y limitaciones, así como de los criterios de inclusión y exclusión. Es un estudio con un buen tamaño muestral, donde más de un tercio eran hombres y más de la mitad hispanos, siendo similar a la población general española. Si bien, la muestra está restringida geográficamente a América del Norte y del Sur, con una población predominantemente blanca. Esto limita la generalización de los hallazgos a otras etnias y poblaciones. Además, se permitió realizar ajuste de dosis. Así, se maximiza la tolerabilidad y se reflejan estrategias de ajuste de dosis que pueden ser relevantes para la práctica clínica habitual.

Uno de los principales factores limitantes de este ensayo clínico es la fase previa de selección. Y es que el 17,5% de los participantes que no perdieron al menos el 5% del peso inicial en la intervención intensiva en el estilo de vida no fueron asignados al azar a recibir medicación. Por ello, la exclusión de estos participantes puede haber

dado como resultado una pérdida de peso media mayor con tirzepatida que la que se habría observado si se hubieran incluido los que no respondieron al estilo de vida. Es decir, puede ser que la magnitud del cambio esté sobreestimada por la exclusión de los no respondedores. Esto además pone de manifiesto la necesidad de ensayos que estudien la respuesta a los medicamentos contra la obesidad en las personas que no tuvieron éxito con la intervención intensiva en el estilo de vida, pues el hecho de no responder a los cambios en el estilo de vida condiciona la indicación del fármaco. No se está probando el fármaco en las personas que podrían ser candidatos a él.

La fase de *lead-in* además constituye el criterio de exclusión más restrictivo. Una posible explicación a este criterio es que los investigadores quisieran seleccionar a pacientes cumplidores y responsables. Así, además de sobreestimar los resultados compromete la generalización, pues entre las personas que recibirán el fármaco puede que haya una mayor frecuencia de no cumplidores.

Es muy importante fijarse en las características de la población estudiada pues de esto dependerá en gran parte la aplicabilidad de los resultados, condicionando así la indicación final del fármaco. Respecto a la raza, la población es similar a la población española pero no es realmente generalizable a personas de raza no blanca. Además, los resultados son aplicables a personas con obesidad o sobrepeso complicado, no siendo generalizable a personas con grados más bajos de sobrepeso, como podrían ser las personas con un IMC de 25 a 29 sin comorbilidades que no responden a los cambios en el estilo de vida. En definitiva y teniendo en cuenta estos condicionantes, los resultados son bastante generalizables.

Finalmente, cabe preguntarse si los beneficios a obtener compensan los riesgos y el coste del fármaco. Esto requiere un análisis y reflexión profundos.

Respecto a los **beneficios**, los autores en la discusión ponen sus resultados en relación con los de los fármacos o técnicas alternativas. Comparando resultados de ensayos clínicos equivalentes, parece que es más eficaz que liraglutida (ensayo *SCALE-MAINTENANCE*) o semaglutida,

pues consigue una mayor reducción de peso con menos visitas de seguimiento y control de la intervención en el estilo de vida. También parece más eficaz que orlistat, fármaco que no consiguió una reducción adicional a la conseguida con la mejora de los hábitos. De hecho, los pacientes ganaron al menos un tercio del peso que habían perdido. Sin embargo, lo más llamativo de este fármaco es que los resultados son similares a los obtenidos con la técnica de cirugía bariátrica de gastrectomía en manga. También produce una mejora en los factores de riesgo cardiovascular y en los hábitos de vida. Disminuye el apetito, hecho que favorece la adherencia a la dieta; además produce una mejora en la autopercepción física, lo que hace que los pacientes se sientan con más energía para hacer actividad física. Por tanto, los beneficios observados parecen muy prometedores.

En relación a los **riesgos**, el perfil de seguridad es similar al observado en ensayos anteriores de tirzepatida (serie *SURMOUNT*) así como con el perfil de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con obesidad o sobrepeso. Los efectos adversos más frecuentes fueron los efectos gastrointestinales leves-moderados. La mayoría transitorios y coincidiendo con el aumento de la dosis.

Se ha observado, al comparar los resultados de este ensayo con los del *SURMOUNT-1*, que los efectos adversos son algo mayores cuando se combinan este tipo de fármacos con la intervención intensiva en el estilo de vida. Además, ocurre lo mismo con semaglutida y liraglutida. Se cree que la restricción calórica podría conducir a una reducción del GLP-1 y otras hormonas de saciedad, lo cual intensificaría los efectos adversos. A pesar de que el perfil de seguridad parece aceptable, en el momento de publicación de este ensayo no existían datos de morbilidad cardiovascular a largo plazo. Pero hoy se conoce que el fármaco parece seguro en pacientes con insuficiencia cardíaca (7).

Respecto a los **costes**, el análisis depende de la perspectiva. Para los pacientes que no cumplan con los criterios de financiación, es un fármaco objetivamente caro. Para el Servicio Nacional de Salud podría ser más barato si se compara con los costes que conlleva la cirugía bariátrica a corto y largo plazo. También, como ahora veremos, se reducen los costes de seguimiento frente a

las medidas conservadoras, pero se necesitan datos de estudios farmacoeconómicos para conocer con exactitud esta variable.

Por tanto, en general, parece que los efectos son claramente beneficiosos, siendo el fármaco anti-obesidad que más reducción de peso consigue, con efectos adversos leves y con la limitación del precio para los consumidores. Gracias a los beneficios comentados anteriormente, especialmente al efecto de reducción en la ingesta y aumento de predisposición a realizar ejercicio físico, el uso de este fármaco reduciría la intensidad y la frecuencia del seguimiento a los cambios de hábitos de vida. Esto constituye una gran diferencia respecto a las visitas semanales y seguimiento diario de la ingesta que se necesitaba para inducir una pérdida de peso clínicamente significativa.

Es importante preguntarse **si influyen los cambios en el estilo de vida o si, por el contrario, la reducción del peso se explica solo por la acción farmacológica**. Los resultados de este ensayo sugieren que se maximizaría la reducción de la pérdida de peso tratando a los pacientes tras una primera fase de intervención en el estilo de vida. Esto ocurre de forma similar en el ensayo clínico equivalente para liraglutida (*SCALE-MAINTENANCE*). Si bien, se vio que la reducción de peso en este ensayo en el periodo de 72 semanas con el fármaco a la máxima dosis tolerada tras un periodo previo de *lead-in* fue similar a la reducción observada en *SURMOUNT-1*, donde no hubo intervenciones en el estilo de vida, a dosis 10 mg o 15 mg (sin intervenciones del estilo de vida).

Además, los autores apuntan que lo que se había sugerido de que la terapia secuencial produce un beneficio adicional en reducción del peso queda en entredicho por algunos estudios pre-clínicos que demuestran que la restricción calórica por sí misma no aborda la fisiología subyacente a la regulación del peso y la grasa y que la medicación para la obesidad tiene el mismo efecto final sin importar que haya habido una restricción calórica previa a la medicación. Esto implica que la reducción global de peso del 24,3% podría representar el efecto total del fármaco incluso sin una fase intensiva de modificación del estilo de vida. Por tanto, ¿se podría eliminar el cambio en el estilo de vida y tratar a estas personas únicamente con el fármaco, teniendo en cuenta que

además esto intensifica los efectos secundarios? Esta cuestión abre una posibilidad de tratamiento controvertida, pues se estarían obviando los beneficios de seguir unos hábitos saludables.

Otro factor a tener en cuenta es el mantenimiento del efecto a largo plazo. Es decir, cuánto tiempo de tratamiento se necesita para que el efecto en la pérdida de peso sea duradero. Se realizó *SURMOUNT-4*, donde tras una fase de 36 semanas de tratamiento con tirzepatide se aleatoriza a los pacientes en dos grupos (tirzepatide y placebo) y se les sigue durante 52 semanas (88 semanas en total) (8). En la semana 88, los participantes que mantuvieron el tratamiento con tirzepatida durante todo el estudio redujeron su peso corporal desde el inicio en un 25,8%, mientras que aquellos que recibieron placebo tras el periodo inicial con tirzepatida experimentaron una recuperación ponderal, con pérdidas de peso al final del estudio del 9,9%. Esto pone de manifiesto la necesidad de continuar con la farmacoterapia para prevenir la recuperación ponderal y garantizar el mantenimiento de la reducción de peso, es decir, es necesario un tratamiento crónico y mantenido en el tiempo.

En el informe de posicionamiento terapéutico (9), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, concluye que, a falta de estudios directos comparando tirzepatida con otros agonistas del receptor de GLP-1, no es posible establecer una superioridad clara entre las opciones farmacológicas para la pérdida de peso. Pero, sitúan a la tirzepatida, combinada con una dieta baja en calorías y un incremento en la actividad física, como una opción de tratamiento para el control del peso tras fracasos con cambios en hábitos dietéticos y ejercicio.

Con todo esto, a pesar de existir factores a considerar ya comentados, parece que tirzepatida es una gran opción para el tratamiento de la obesidad. Para aumentar el grado de seguridad, habrá que esperar a conocer los resultados del ensayo de no inferioridad *SURMOUNT 5* (tirzepatida vs semaglutida) y a los resultados del ensayo de dosis de mantenimiento *SURMOUNT-MAINTAIN*. También sería interesante demostrar la disminución de la mortalidad y de la mejora en la calidad de vida a través de variables directas, así como la seguridad a largo plazo.

Referencias

Organización Mundial de la Salud (OMS). World Health Statistics 2024: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/world-health-statistics-2024>

Jensen, M. D. et al. Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity* 2014; 22: i–xvi.

Cegla J, Jones B, Tharakan G, Mina A, Bloom SR, Troke RC. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:129. doi:10.3389/fendo.2020.00129.

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* 2023; 29: 2909–18. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>

Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* 2012;41 (2):484-94.

Eli Lilly and Company. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo After an Intensive Lifestyle Program in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04657016

Editores CardioTeca. Tirzepatida resultados positivos en estudio SUMMIT, insuficiencia cardíaca preservada y obesidad. CardioTeca. 18 de agosto de 2024. Disponible en: <https://www.cardioteca.com/noticias-tirzepatide/5937-tirzepatida-resultados-positivos-en-estudio-summit-insuficiencia-cardiaca-preservada-y-obesidad.html>

Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38–48. doi:10.1001/jama.2023.24945

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-305-Mounjaro-tirzepatida.pdf>

¿Sabías que?

PONER FRASE