

Impacto de la obesidad en el riesgo cardiovascular y tratamientos innovadores

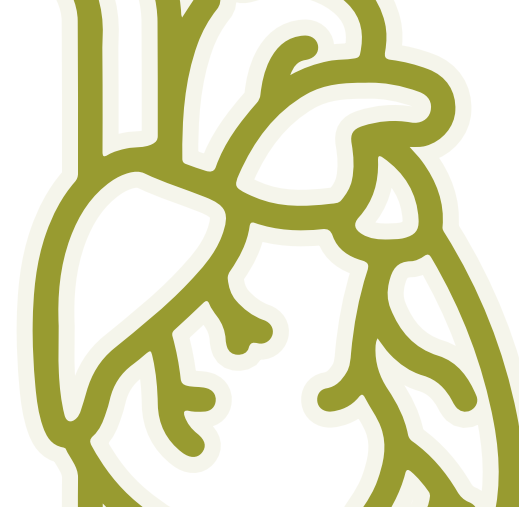
Relación entre la obesidad y el riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte entre las personas con obesidad. La obesidad empeora los factores de riesgo de ECV como hipertensión arterial, glucemia elevada, inflamación, mayor riesgo de trombosis y un perfil lipídico aterogénico.



Tratamientos para la obesidad y su impacto cardiovascular

La modificación del estilo de vida es el tratamiento base, aunque la pérdida de peso, por lo general, es modesta y puede ser difícil de mantener. Los tratamientos farmacológicos recientes, como Semaglutide y Tirzepatide, son un complemento valioso y ofrecen pérdidas de peso superiores al 10% y mejoran los factores de riesgo cardiovascular.



Pérdida de peso modesta y difícil de mantener



Tirzepatide
Pérdida de peso entre **12% y 20%**, mejora de los factores de riesgo cardiovascular.



Semaglutide
Pérdida de peso superior al **10%**, mejora de los factores de riesgo cardiovascular.

Resultados del efecto de los tratamientos

Los ensayos clínicos SELECT, STEP y SURMOUNT han demostrado que Semaglutide y Tirzepatide no solo promueven una significativa pérdida de peso, sino que también mejoran varios factores de riesgo cardiovascular.

Estudios sobre Semaglutide

Tabla 1
Efecto de Semaglutide 2,4 mg sobre los factores de riesgo cardiovascular en personas con obesidad sin diabetes (STEP-1; 68 semanas):

Reducción de perímetro de cintura:	-13,2 cm
PAS	- 6,2 mmHG
Perfil lipídico:	
Triglicéridos	- 22%
Colesterol Total	-3%
HDL	+ 5%
LDL	-3%
VLDL	-22%

Tabla 2
Efecto de Semaglutide 2,4 mg sobre los factores de riesgo cardiovascular en personas con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (STEP-2; 68 semanas):

Reducción de perímetro de cintura:	-9,5 cm
PAS	-3,9 mmHG
PAD	-1,6 mmHG
Perfil lipídico:	
Triglicéridos	-22%
Colesterol total	-1%
CHDL	+7%
CLDL	0%
CVLDL	-21%

Efecto de Semaglutide 2,4mg en personas con sobrepeso/obesidad con enfermedades cardiovasculares establecidas sin diabetes (SELECT; seguimiento medio 39,8 meses)

Objetivo primario:
MACE (variable compuesta que consiste en muerte, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)
Reducción del 20% de MACE HR 0,80 (IC 95% 0,72-0,90) P < 0,001 superioridad

Objetivos secundarios:

- Muerte cardiovascular: HR 0,85 (IC 95% 0,71-1,01) p=0,07 (no significativo)
- Muerte cardiovascular, hospitalización o visita a urgencias por insuficiencia cardíaca: Reducción del 18% significativa, HR 0,82 (IC 95% 0,71-0,96)
- Muerte por todas las causas: Reducción del 19% significativa, HR 0,81 (IC 95% 0,71-0,93)

Tabla 3
Mejoría en parámetros cardio metabólicos:

Pérdida de peso	-9,4%
Perímetro de cintura	-7,6 cm
PAS	-3,8 mmHG
PAD	-1 mmHG
PCR	-39,1%
A1C	-0,31%
Perfil lipídico:	
Triglicéridos	-18,3%
Colesterol total	-4,6%
HDL	+4,9%
LDL	-5,3%

Estudios sobre Tirzepatide

Tabla 4
Efecto de Tirzepatide 15mg sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (SURMOUNT-2; 72 semanas)

Reducción de perímetro de cintura:	-13,8 cm
PAS	-7,7 mmHG
PAD	-3,4 mmHG
Perfil lipídico:	
Triglicéridos	-27,2%
Colesterol total	-1,9%
CHDL	+9%
CLDL	+2,9%
CVLDL	-26,5%
C no HDL	-5,9%

Tabla 5
Efecto de Tirzepatide 15mg sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 (SURMOUNT-1; 72 semanas)

Reducción de perímetro de cintura:	-19,9 cm
PAS	-8,1 mmHG
PAD	-5,3 mmHG
Perfil lipídico:	
Triglicéridos	-27,6%
Colesterol total	-6%
CHDL	+7,9%
CLDL	-6,9%
CVLDL	-27,6%

Estudio SELECT
Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y basado en eventos de superioridad. El programa SOURMOUNT incluye 4 ensayos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y de doble ciego, que evalúan la seguridad y eficacia de tirzepatide administrada por vía subcutánea una vez a la semana en comparación con placebo, cuando se utiliza junto con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control del peso, en participantes con un IMC ≥30 kg/m o un IMC ≥27 kg/m² con ≥1 complicación relacionada con la obesidad. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a recibir una vez a la semana semaglutida subcutánea a una dosis de 2,4 mg o placebo. La duración media (±SD) de la exposición a semaglutide o placebo fue de 34,2±13,7 meses, y la duración media del seguimiento fue de 39,8±9,4 meses. El criterio de valoración principal fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal en un análisis de tiempo hasta el primer acontecimiento. También se evaluó la seguridad.

Programa STEP
El programa STEP incluye 5 ensayos de fase 3, doble ciego, aleatorizados y multinacionales (STEP 3 fue sólo en EE.UU.) que evaluaron semaglutida subcutánea (2,4 mg) una vez a la semana frente a placebo para el control del peso en adultos con obesidad o sobrepeso y con o sin DT2 en 4.988 participantes. El periodo de tratamiento fue de 68 semanas (104 semanas para STEP 5) seguido de un periodo de seguimiento de 7 semanas sin tratamiento. El criterio de valoración primario fue el cambio porcentual en el peso corporal desde el valor basal hasta el final del tratamiento, siendo el valor basal la semana 0 en STEP 1-3 y 5, y la semana 20 en STEP 4. Se incluyeron pacientes adultos con un peso corporal estable (≤5 kg de cambio de peso en los 90 días anteriores al cribado) y antecedentes de al menos un esfuerzo dietético autodeclarado sin éxito para perder peso. Además, en los ensayos STEP 1, 3, 4 y 5, los participantes debían tener un IMC ≥30 kg/m² o ≥27 kg/m² combinado con al menos una comorbilidad relacionada con el peso, que podía ser dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, hipertensión o ECV.

Programa clínico SURMOUNT
El programa SOURMOUNT incluye 4 ensayos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y de doble ciego, que evalúan la seguridad y eficacia de tirzepatide administrada por vía subcutánea una vez a la semana en comparación con placebo, cuando se utiliza junto con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control del peso, en participantes con un IMC ≥30 kg/m o un IMC ≥27 kg/m² con ≥1 complicación relacionada con la obesidad. Los ensayos SURMOUNT 1 y 2 fueron estudios de eficacia y seguridad a dosis fijas con 2539 y 938 pacientes respectivamente, con dosis de T2P de 5, 10 y 15 mg y placebo (1:1:1) en SURMOUNT 1, y con dosis de T2P 10 y 15 mg y placebo (1:1:1) en SURMOUNT 2, con 72 semanas de seguimiento en ambos. Los ensayos SURMOUNT 3 y 4 fueron estudios de dosis máxima tolerada clínicamente relevante con 806 y 783 pacientes respectivamente, con dosis de T2P 10 o 15 (DMT) y placebo (1:1), con 72 semanas de seguimiento en SURMOUNT 3, y de T2P 10 o 15 mg (DMT) y placebo (1:1) con 88 semanas de seguimiento en SURMOUNT 4. El criterio de valoración principal en todos los ensayos es el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio hasta el final del tratamiento.

Glosario:

PAS: Presión Arterial Sistólica, **PAD:** Presión Arterial Diastólica, **PCR:** Proteína C Reactiva, **A1C:** Hemoglobina Glicosilada, **LDL:** Lipoproteína de Baja Densidad, **CHDL:** Colesterol asociado a Lipoproteínas de Alta Densidad, **CLDL:** Colesterol asociado a Lipoproteínas de Baja Densidad, **VLDL:** Lipoproteína de Muy Baja Densidad, **CVLDL:** Colesterol asociado a Lipoproteínas de Muy Baja Densidad, **C no HDL:** Colesterol No-HDL, **HR:** Hazard Ratio.

Referencias:

- Wharton JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran Houd, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 Mar 13;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667417.
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neill PM, Rubino D, Skovgaard D, Wallenstein SR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831. PMID: 33625476; PMCID: PMC7905697.
- Rubino D, Abrahamson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hoving GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Pleatky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37952131.
- https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1211608010/FT_1211608010.html - Consultado por última vez: enero 2025
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJ-Moa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
- Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, Mao H, Zhang S, Ahmad NN, Bunck MC, Benabbad I, Zhang XM; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Aug 19;402(10402):613-626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385275.
- Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, Halpern B, Zhang S, Chen J, Bunck MC, Forrester T. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med. 2023 No-v;29(11):2909-2918. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w. Epub 2023 Oct 15. Erratum in: Nat Med. 2024 Feb 27; PMID: 37840095; PMCID: PMC10667099.
- 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.
- Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: Lancet. 2021 Jul 17;398(10296):212. PMID: 34186022.
- https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1221685011/P_1221685011.html.pdf - Consultado por última vez: enero 2025
- Lincoff AM, et al. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
- Amaro A, Sugimoto D, et al. Postgrad Med. 2022 Jan;134(sup1):5-17.
- Le Roux CW, et al. 2023 Jan;31(1):96-110.