

## TIRZEPATIDA PARA TRATAR EL SAHS DEL PACIENTE CON OBESIDAD

*Autor: Marcos García Aguado (Cardiólogo en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid)*

*Fecha de publicación: 24/06/2024*

*Patología: CI y factores de riesgo CV / Categoría: Novedades*

*Tiempo de lectura: 5 minutos*



*Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen **enlaces** a la evidencia científica en la que se sustenta.*

Hasta ahora no disponíamos de fármacos para tratar el síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño, pero, tras la publicación de los estudios **SOURMOUNT-OSA**, las cosas parecen haber cambiado.

### SÍNDROME DE APNEA/HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño (**SAHS**) es un trastorno del sueño que implica pausas respiratorias a pesar de la existencia de esfuerzo respiratorio, debido a un colapso parcial o total de las vías respiratorias superiores, responsables de desaturaciones recurrentes de O<sub>2</sub> en sangre que impiden un sueño reparador y generan una somnolencia diurna excesiva, entre otros síntomas (*dolores de cabeza, fatigabilidad, depresión, irritabilidad, ronquidos...*).

Las causas de **SAHS** son variadas, incluyendo factores anatómicos del área craneofacial, la obesidad y la distribución central de la grasa. Los pacientes con este síndrome pueden presentar obesidad, hipertensión arterial (*hasta el 70% de los pacientes con SAHS*), depresión, ansiedad, enfermedades cardiovasculares, reflujo gastroesofágico...

### SAHS Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La relación del **SAHS** con las enfermedades cardiovasculares parece relacionarse con el estrés oxidativo, el estado proinflamatorio y las alteraciones metabólicas variadas que presentan los pacientes con este síndrome, como las alteraciones del metabolismo de la glucosa o la resistencia a la insulina, entre otros motivos.

Parece existir una relación bidireccional entre la inflamación y el **SAHS**, con la influencia de la genética. Los estudios de cohortes observacionales han relacionado el **SAHS** moderado y grave sin tratamiento con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares futuros (*de base aterosclerótica y arritmias cardíacas, principalmente bradiarritmia nocturna -bloqueos auriculoventriculares-, extrasístole ventricular compleja y fibrilación auricular, pudiendo incluso generar muerte súbita cardíaca*), mortalidad cardiovascular y por cualquier causa. La mortalidad se asocia principalmente al grado de desaturación de oxígeno durante el sueño, siendo mayor en los pacientes con mayor desaturación.

Por tanto, el **SAHS** es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y muerte, y debemos tenerlo en cuenta al valorar a nuestros pacientes.

### DIAGNÓSTICO DEL SAHS

Una vez sospechado el síndrome, debemos confirmarlo por medio del estudio del sueño. Utilizando el índice de apnea-hipopnea (*IAH*), que se calcula dividiendo el número total de apneas e hipopneas registradas por el tiempo en minutos y multiplicado por 60, clasificamos al SAHS en leve (*de 5 a 15*), moderado (*> 15 hasta 30*) y grave (*> 30*).

En los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, el umbral para remitir a estudio debe ser más bajo, sobre todo en el paciente joven.

### TRATAMIENTO DEL SAHS

Las formas moderadas y graves suelen precisar tratamiento mecánico por medio, principalmente, de la presión nasal positiva continua en las vías respiratorias (**CPAP**). El tratamiento con **CPAP** mejora el pronóstico de los pacientes, aunque se desconoce su efecto a largo plazo, no estudiado en ensayos aleatorizados.

La eficacia de la **CPAP**, lógicamente, depende de la adherencia al tratamiento. Otra opción es el **BiPAP**, sin evidencia que demuestre más beneficios frente a la **CPAP**. No obstante, algunos pacientes requieren terapia con **BiPAP** (*proporciona presión positiva constante durante la inspiración y espiración, y no requiere presiones tan altas*), principalmente los que no toleran las altas presiones manejadas por la **CPAP** o tienen antecedentes de barotrauma. Para los pacientes que no toleran ni la **CPAP** ni la **BiPAP**, existe otras opciones mecánicas que actúan ampliando el espacio aéreo posterior de la cavidad orofaríngea. En algunos casos puede ser necesario recurrir a la corrección quirúrgica de las anomalías estructurales de las vías respiratorias superiores, aunque con falta de evidencia a largo plazo.

Respecto al tratamiento farmacológico, hasta ahora no disponíamos de opciones específicas para el **SAHS**, excepto terapias enfocadas a la somnolencia excesiva que residualmente se mantiene en pacientes con **CPAP** eficaz, aproximadamente un 5% del total de los pacientes. Es importante realizar una evaluación de los fármacos que toma el paciente, como las **benzodiazepinas** o el **sildenafil**, que exacerban el **SAHS**, y descartar otras causas, antes de considerar que estamos ante una somnolencia excesiva idiopática. No debemos olvidar que los **IECAs** podrían tener un efecto deletéreo en el **SAHS**, debido a sus posibles efectos a nivel rinofaríngeo y por la tos que pueden producir. Igualmente, los pacientes que estaban tomando fármacos como la **clonidina**, que indirectamente mejoran el **SAHS** al reducir el porcentaje de sueño REM, si suprimen el fármaco, verán un empeoramiento del **síndrome**.

El tratamiento para la somnolencia residual, descartadas otras causas, incluye diversos fármacos: **modafinilo**, **armodafinilo** o **inhibidores de la recaptación de dopamina/norepinefrina**.

## **OBESIDAD Y SAHS**

El 40% de las personas con obesidad tienen **SAHS** y el 70% de las personas con **SAHS** tienen obesidad. Sin lugar a duda, la obesidad se asocia a **SAHS** por el colapso de vías respiratorias altas secundario a la acumulación de grasa en cuello, base de la lengua y en las fibras musculares faríngeas. Además, el **SAHS** genera alteraciones metabólicas que pueden alterar la distribución de la grasa corporal y aumentar su acumulación en zonas inadecuadas. De hecho, las guías de práctica clínica recomiendan implantar estrategias centradas en la pérdida de peso en el **SAHS**.

## **TIRZEPATIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL SAHS EN PACIENTES CON OBESIDAD**

Se [han publicado](#) los estudios **SURMOUNT-OSA**, que demuestra la capacidad de la [tirzepatida](#) para reducir las apneas del sueño en pacientes con obesidad y **SAHS**, permitiendo que un 40-50% de los participantes pudieran dejar de utilizar el **CPAP**.

Se incluyeron pacientes con obesidad (*definida por el IMC con valores  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>*) y **SAHS** moderado a grave (*definido como más de 15 pausas respiratorias patológicas por hora*). Se realizaron dos estudios, uno para los pacientes que no usaban **CPAP** (*234 participantes*), y otro para los que si lo utilizaban (*233 participantes*). Los pacientes se aleatorizaron a dos grupos, uno recibía **tirzepatida** y el otro placebo. Casi el 70% de los participantes tenían **SAHS** grave. Todos los pacientes recibieron un asesoramiento sobre cambios en estilo de vida para una mejora de la salud cardiovascular y el **SAHS** (*dieta, ejercicio, nutrición...*).

El fármaco **tirzepatida** se administró a la dosis máxima tolerada, inyectado de forma subcutánea semanalmente, con dosis de hasta 15 mg.

Los pacientes con **tirzepatida** presentaron una reducción significativa de las apneas patológicas en comparación con placebo. Hasta un 50% de participantes alcanzaron una tasa baja de apneas patológicas, indicativas de supresión del tratamiento con **CPAP**. La **tirzepatida** también redujo la presión arterial sistólica y el peso, en comparación con placebo, además de mejorar los valores de PCR ultrasensible y los resultados relacionados con el sueño notificados por los pacientes.

El fármaco se asoció a problemas de tolerancia por cuadros gastrointestinales, y se describieron dos casos confirmados de pancreatitis aguda.

Los mejores observados en el grupo de pacientes que tomaban **tirzepatida** y **CPAP** fueron aún mejores.

## **CIRUGÍA BARIÁTRICA PARA EL TRATAMIENTO DEL SAHS EN EL PACIENTE CON OBESIDAD**

La cirugía bariátrica ha demostrado (*en estudios no aleatorizados*) una reducción de las apneas patológicas en el **SAHS**, por lo que se considera una opción terapéutica en aquellos pacientes con obesidad asociada. Los documentos de posicionamiento de diferentes sociedades científicas la recomiendan como complemento a las terapias menos invasivas y rápidas (**CPAP**).

Se ha presentado un nuevo estudio retrospectivo, el **MOSAIC**, que incluyó pacientes con obesidad (*definido mediante el IMC, incluyendo valores  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>*) y **SAHS** de moderado a grave, registrados en el **Sistema de Salud de la Clínica Cleveland** entre 2004 y 2018. Fueron incluidos un total de 13.657 pacientes, de los que 970 se sometieron a cirugía bariátrica, frente a los 12.687 que fueron tratados con otras terapias.

Los pacientes con cirugía bariátrica mostraron una reducción significativa de eventos cardiovasculares del 42% ( $RR\ 0,58; P < 0,001$ ) en comparación con los pacientes sometidos a otras terapias. A los 10 años, la incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas fue un 37% ( $RR\ 0,63; P=0,009$ ) menor en el caso de la cirugía bariátrica en comparación con el grupo sin tratamiento quirúrgico. El riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca se redujo un 70% en el grupo de cirugía bariátrica en comparación con el otro grupo.

El estudio presenta limitaciones importantes puesto que es observacional, retrospectivo, realizado en un solo centro y basado en registros médicos electrónicos, con posibles errores difíciles de determinar. Es cierto que se han aplicado herramientas estadísticas sofisticadas, orientadas a minimizar las limitaciones de este tipo de estudios y que este tipo de evidencia puede constituir la única opción ética en el caso de la cirugía bariátrica.

## CONCLUSIÓN

Las guías de práctica clínica recomiendan implementar medidas para la reducción de peso en los pacientes con obesidad y **SAHS**, permitiendo así mejorar el síndrome y la salud cardiovascular. Pero los consejos dietéticos y de cambios de estilo de vida chocan con la realidad: baja adherencia y tasas de éxito bajas, en parte por la compleja etiopatogenia de la obesidad.

La utilización de fármacos como la **semaglutida** (análogo GLP-1) y la **tirzepatida** (agonista del receptor del polipéptido de insulina dependiente de glucosa de acción prolongada y agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón) se han asociado a reducciones muy significativas del peso, las más potentes alcanzadas con terapia farmacológica. Además, la evidencia acumulada con **semaglutida** en el ámbito de la salud cardiovascular es cada vez mayor. La utilización de la **semaglutida** en pacientes con obesidad se asocia a beneficios en enfermedad cardiovascular establecida, con reducción de eventos, en insuficiencia cardíaca y en insuficiencia renal, por tanto, se está estableciendo como una terapia para la mejora del pronóstico cardiovascular.

Es cierto que no se sabe si los beneficios son atribuibles a la pérdida de peso y la mejora en el control de los factores de riesgo cardiovascular secundaria a estos fármacos, o a la combinación de estos con una acción directa del principio activo.

La **tirzepatida**, más potente que la **semaglutida**, abre otro campo de acción para estos fármacos:

- Disponer de una opción para tratar el **SAHS** en pacientes con obesidad, evitando el uso del **CPAP** o pudiendo retirar esta terapia mecánica. Recordemos que la **CPAP** no ha mostrado beneficios cardiovasculares a largo plazo y presenta importantes problemas de adherencia.
- Disponer de una opción que mejora el **SAHS** (solo o en asociación a la **CPAP**), y además mejore los parámetros cardiovasculares, lo que deberían traducirse en una mejora pronóstica, fundamental en este tipo de población, con riesgo de eventos cardiovasculares aumentado.
- Disponer de una alternativa a la cirugía bariátrica, evitando la intervención quirúrgica.

Ahora bien:

- ¿Hay efectos directos del fármaco o son todos efectos indirectos?
- El **CPAP** presenta problemas de adherencia, ahora bien, la **semaglutida** y la **tirzepatida** también tienen una tasa significativa de abandonos debido a sus efectos gastrointestinales.
- El **CPAP** no ha demostrado beneficios en salud cardiovascular a largo plazo, la cirugía bariátrica tiene limitaciones para poder demostrarlo (aunque los estudios observacionales parecen hipotetizar una mejora en el pronóstico), en cambio, los fármacos más recientes para el tratamiento de la obesidad están reportando beneficios en múltiples áreas del ámbito cardiovascular.

## ¿UNA TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA EL SAHS\*?

SAHS MODERADO/GRAVE EN PACIENTE OBESO	Los tratamientos de primer línea son los dispositivos mecánicos, sin evidencia de impacto pronóstico a largo plazo	
SAHS	Es un factor de riesgo cardiovascular, asociado a más eventos cardiovasculares y muerte	
TIRZEPATIDA (ESTUDIOS SURMOUNT-OSA)	Hasta el 50% de los pacientes participantes, en el brazo del fármaco tirzepatida, pudieron dejar de utilizar el CPAP.	
ADHERENCIA	Abandonos del tratamiento con tirzepatida por culpa de sus efectos gastrointestinales (la CPAP tiene también problemas de adherencia)	
ESTUDIO MOSAIC	La cirugía bariátrica mejora el pronóstico cardiovascular del paciente con SAHS (estudio observaciones)	

CARPRIMARIA

\*SÍNDROME DE APNEA/HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Ilustración 1. Novedades sobre el tratamiento del SAHS. CARPRIMARIA

### REFERENCIAS

[The New England Journal of Medicine. June 21, 2024.](#) Abstract

[Editorial The New England Journal of Medicine. June 21, 2024](#)

[J Am Coll Cardiol. 2024. Jun 21, 2024.](#) Abstract

### OTROS ARTÍCULOS DE CARPRIMARIA RELACIONADOS

[Noticias relacionadas con tirzepatida y semaglutida](#)